

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

No
309

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

APKARIAN HAROUTIOUN ARTO

Né le 16 Avril 1914 à Constantinople.

Présentée et soutenue publiquement le

-4 NOV 1942
1942

LA QUESTION DES
LEUCOSES BENZOLIQUES

Président : Monsieur le Professeur P. ABRAMI

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHI.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P. VALLERY-
	RADOT
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ
Clinique prophylactique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON
	GIROUD
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON
	OLIVIER.
	VERNE.

DOCTEUR APKARIAN

De la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris



LA QUESTION DES LEUCOSES BENZOLIQUES

Travail du Service de M. le Dr. Paul Chevallier

Paris.
Imp. Araxes
46, Rue Richer,
1942



A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

*Qui nous a été trop tôt ravie
Qui eût été si heureuse de me voir parvenir
à la fin de mes études.
En témoignage de mon amour filial.*

A MON PÈRE

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour son dévouement et sa tendresse.

A MA SŒUR

Très affectueusement.

A MES AMIS

A Notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur P. ABRAMI
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Broussais

*Hommage de notre vive reconnaissance pour
l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la Prési-
dence de cette thèse.*

A Notre Maître
Monsieur le Docteur Paul CHEVALLIER
Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broussais

*Qui nous a inspiré ce travail. En témoignage de
notre respectueuse admiration et de notre affec-
tueuse reconnaissance pour le précieux enseigne-
ment qu'il nous a prodigué.*

A notre Maître

Le Professeur M. CHEVASSU
Professeur de Clinique Urologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'Hôpital Cochin.

A notre Maître

Le Docteur GUY ALBOT
Médecin des Hôpitaux.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur M. LABBÉ (In Memoriam)
M. le Professeur P. DUVAL (In Memoriam)
M. le Professeur F. RATHERY (In Memoriam)
M. le Professeur CADENAT
M. le Professeur LEREBoullet
M. le Professeur GUILLAIN
M. le Docteur TOUPET
M. le Docteur FLANDIN
M. le Docteur CHIRIÉ

A Mes Conférenciers
d'Externat et d'Internat

J. OLIVIER POILLEUX O. MONOD
S. KAPLAN C. NARDY

A MES MAITRES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

LA QUESTION DES LEUCOSES BENZOLIQUES

1. — CLINIQUE ET HEMATOLOGIE

Aperçu historique. — La question des leucoses benzoliques n'a été posée que tout récemment, plus récemment que ne le fut celle des leucoses produites par des radiations et les autres toxiques cancérigines.

La première observation de leucose benzolique a sans doute (Borgomano), et sans qu'ils osent en formuler l'hypothèse, été publié par Le Noir et Claude en 1897.

Un homme de 27 ans est depuis longtemps teinturier. Il participe *une fois par semaine* à des séances de benzinage. Tous les travaux utilisant la benzine sont groupés ce jour-là; les vapeurs remplissent la pièce; les ouvriers sont fréquemment incommodés et doivent sortir s'aérer. Le sujet supportait particulièrement mal ces séances qui provoquaient de la céphalée, une impression ébrieuse et des épistaxis.

Début de la maladie en mai 1897 : ecchymoses des membres. Puis asthénie et pâleur. — Le 2 septembre '97, matité de la base pulmonaire droite, foie dépassant de deux travers de doigts les fausses côtes sur la ligne axillaire, râle « un peu abaissée »; petits ganglions durs dans le creux sus-clavier droit. Pâleur, décoloration de muqueuses, haleine fétide, suintement sangui-

nolent à l'endroit où une dent a été arrachée (extraction suivie d'ailleurs d'une hémorragie abondante). Température élevée, irrégulière. Pas d'amaigrissement fort. Nul signe nerveux.

Aggravation progressive de la pâleur; température entre 37 et 39° 5; pétéchies de la muqueuse buccale. Le 18-9 éruption de taches purpuriques sur les membres et la face. Le 30-9 extension du purpura; le foie devient énorme, lisse, un peu sensible. « La rate ne semble pas augmentée mais seulement abaissée ». Température oscillante. — 4 octobre '97, mort : 4 mois après les premiers signes, un mois après l'entrée à l'hôpital.

L'autopsie montre, outre un purpura viscéral, muqueux et séreux intense, des infarctus viscéraux et ganglionnaires et une pleurite adhésive droite surtout intense à la base, un foie gros (2 kilos) brun pâle, homogène, ferme, une rate de 275 grs. rouge violacée, assez ferme, des reins assez gros et blanchâtres, des ganglions médiastinaux de volume général modéré, une calcification des ganglions sus-claviculaires sentis chez le vivant (de nature tuberculeuse confirmée par l'examen histologique). « Il n'a pu, pour des raisons matérielles, être fait d'examen satisfaisant du sang. Sans numération *les globules blancs paraissent plus abondants*. Certains globules rouges étaient anormalement développés et de forme irrégulière ». — *La moelle ni la rate n'ont été examinées*. Reins atteints de néphrite tubulaire sans prolifération conjonctive ni infiltrats leucocytaires. Foie : altération épithéliales modérées avec surcharge graisseuse, extension légère du tissu conjonctif des espaces portes; « *Le caractère le plus saillant consiste dans une très grande abondance de leucocytes qui remplissent les capillaires intratrabéculaires. Ces leucocytes ordinairement mononucléaires, parfois polynucléaires, et très volumineux, paraissent en plus grande abondance que les globules rouges. Leur coloration intense (à l'hématéine éosine) contraste avec la pâleur des noyaux des cellules* ». (1)

C'est en 1928 que Delore et Borgomano accrochèrent les cliniciens par leur belle observation de leucose aigue.

(1) Le Noir et Claude. Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 Octobre 1897, p. 1251.

Elle fut suivie des observations de Martland (1931) (2), de P. Emile Weil (1932), de Falconer (1933), Sabrazès et Bideau; Sabrazès, Bideau et Glaunès (1937), Perrin Kissel et Pierquin (1938), P. Emile-Weil et Perlès (1939), P. Chevallier, Lamotte et Umdenstock (1942), etc.

(2) Alice Hamilton. Benzène (benzol) Poisoning. *Arch. of. Pathol.* II. 1931, pp. 434-439, 601-637. Dans cette revue générale, les observations de Martland ne sont rapportées que de façon succincte et nous n'avons pu en lire le texte intégral. Martland affirme l'identité des leucémies post-benzoliques et de celles que provoquent les produits radioactifs.

LES ODOLEUCOSES BENZOLIQUES

C'est dans le cadre des odoleucoses c'est-à-dire du groupe de faits qui sont à la frontière des leucoses, que rentrent la plupart des cas des leucoses benzoliques.

Notre Maître Mr. le Docteur Paul Chevallier exprime ainsi sa pensée sur la question :

« Il me semble que reste actuellement douteuse l'attribution au benzol des observations publiées qui ne peuvent être classées dans les odoleucoses. Bien entendu je ne prétends pas que le benzol ne puisse faire des leucoses parfaitement typiques; je crois seulement que les cas indiscutablement benzoliques dont nous avons connaissance jusqu'à ce jour appartiennent à ce grand groupe d'hémopathies qui se place à la frontière des leucoses. D'un côté il se relie aux leucémies classiques. D'un autre côté il rejoint les syndromes aplasiques.

C'est d'une façon toute artificielle que certains faits, publiés sous le nom de leucose, semblent séparés d'autres, publiés sous les noms d'anémie ou myélose aplasique, de purpura aigu, d'agranulocytose etc. Il importe de les rapprocher étroitement. C'est d'ailleurs, ce me semble, l'opinion de tous les auteurs qui ont étudié cette question, aussi bien à propos du benzol ou des autres poisons du même type, comme les corps radioactifs qu'à propos des syndromes apparemment spontanés et probablement infectieux. »

Reprenons notre historique des leucoses benzoliques.

Déjà, avant leur connaissance, les auteurs qui étudi-

1) Paul Chevallier. Sur la terminologie des leucoses et des affections frontières : les odoleucoses ou odoleucoses. *Soc. franç. d'Hématologie*. 2 Juillet 1942.

aient l'anémie aplasique benzolique signalaient parfois des proliférations de cellules jeunes. Delore et Borgomano rapprochèrent de leurs observations celle de Crémieu qui avait été rapportée en 1932 comme anémie toxique.

En 1938 M. Perrin affirme nettement l'identité des cas publiés comme leucoses et de certains autres publiés comme aplasies : seule diffère l'intensité du processus de prolifération néoplasique.

« Il semblerait au premier abord que la leucémie benzolique soit exceptionnelle. En réalité nous la croyons beaucoup plus fréquente. Nous pensons en effet que la leucose aiguë benzolique est souvent aleucémique; elle se dissimule alors sous le masque de l'aleucie hémorragique; c'est ce dernier diagnostic que l'on porte si l'on néglige de pratiquer un myélogramme et si l'on se contente d'étudier chez les malades l'état du sang, reflet parfois infidèle de l'état des organes hématopoïétiques... Si, pour prendre un exemple, nous analysons les observations de deux thèses récentes d'Israël et de Dumas, où il n'a pas été fait de myélogramme nous constatons qu'il existait des cellules blanches jeunes (myélocytes) et même des myéloblastes dans la formule sanguine des malades 1, 2, 3, 6, 7 d'Israël, et 13 de Dumas; ce qui indique à tout le moins un effort régénérateur de la moelle. — C'est cet effet que Mallarmé a pu saisir en étudiant le myélogramme de deux malades atteints d'un syndrome hypogranulocytaire benzénique. Dans un cas il y avait réaction érythroblastique; dans l'autre, réaction érythroblastique et leucoblastique de la moelle osseuse ».

Un certain nombre d'auteurs crurent trouver dans l'aspect de la moelle osseuse, explorée par ponction du sternum, un critère valable pour distinguer les leucoses des anémies aplasiques « avec réactions embryonnaires ». Ce point de vue est nettement exposé en 1940 dans la commu-

nication de P. Emile-Weil et S. Perlès sur une « Grande réaction myéloblastique sanguine et médullaire dans un cas de myélose aplasique ».

« Si la ponction nous avait donné des frottis riches en cellules, le diagnostic porté aurait été sans hésitation celui de leucémie aigue. Mais comme dès le début la moelle était très pauvre et que sa pauvreté alla croissant, la question ne se pose pas, on devait conclure à myélose aplasique totale avec forte réaction blastique du système reticulo endothélial. Un tel fait de myélose aplasique avec réaction blastique de la moelle osseuse et du sang est relativement rare, à cause de son exceptionnelle intensité, tandis que la présence d'une réaction blastique légère est fréquente et pour ainsi dire la règle dans les myéloses aplasiques sévères. — Dans le cas présent nous n'avons eu aucune hésitation diagnostique (à cause de l'extrême pauvreté de la moelle) ni pour le pronostic (disparition de l'érythroleucopoïèse normale et leucoblastose non seulement médullaire mais sanguine)... Le pronostic était fatal. »

A vrai dire le problème n'est pas exactement posé. Les classiques anciens ne considérèrent que le sang; les modernes associent au sang la moelle osseuse. Mais il ne faut pas oublier que leucose n'est synonyme de myélose et qu'il existe des leucoses sans atteinte de la moelle, des lymphoses pures. La ponction ganglionnaire rend alors, malgré certaines difficultés d'interprétation, de très grands services, et un ganglion d'apparence normal, non hypertrophié, c'est à dire extrêmement petit. • peut, à ce point de vue, se montrer aussi révélateur qu'un ganglion hypertrophié.

Les leucoses benzoliques apparaissent souvent comme essentiellement ou exclusivement des *lymphoses*, ou, plus exactement des *odolymphoses*. La moelle peut alors être normale, en prolifération exagérée mais de type non morbide, ou aplasique.

Le diagnostic de leucose et d'odoleucose, et en parti-

culier d'odolymphose, se fortifie de l'étude anatomopathologique. Elle est négligée dans la plupart des observations.

Cet examen que nous avons pu faire dans plusieurs cas, montre trois faits capitaux :

D'abord la non-généralisation de la prolifération jeune dite embryonnaire. Si les leucoses ont pu être considérées comme des « maladies de système », c'est par l'étude des cas intenses et à lésions diffuses. Dans les observations qui nous occupent, l'affection apparaît surtout, bien que non exclusivement, comme une « maladie d'organe ». C'est dans un territoire limité : quelques ganglions, la rate, le tissu lymphoïde intestinal (cas de Martland), etc., que prend naissance le processus et qu'il reste localisé ou très prédominant. L'expérimentation montre d'ailleurs aussi qu'à côté leucoses plus ou moins généralisées le benzol fait des tumeurs malignes lymphatiques.

Ensuite l'existence d'une prolifération lymphoïde pure. Celle-ci évolue pour elle-même, et la moelle osseuse peut pendant cette évolution, présenter un aspect quelconque, c'est-à-dire sans rapport avec celui que présente les régions malades du tissu lymphoïde. Une moelle active, une moelle aplasique peuvent parfaitement coïncider avec une prolifération embryonnaire du tissu lymphoïde.

Enfin l'imprécision non exceptionnelle du diagnostic histologique. Ce fait mérite d'être mis en pleine lumière. Une des difficultés les plus classiques de l'anatomie pathologique est de distinguer, en certains cas, les hyperplasies « bénignes » des hyperplasies « malignes ». Plus grande encore peut être la difficulté lorsqu'on s'adresse au tissu lymphoïde ou hémopoïétique. Dans les cas qui nous occupent, la coupe peut être typique d'une « leucoblastose » ou « hémoblastose ». Mais il arrive aussi que les « blastes » ne sont pas si « embryonnaires », en nombre si considérable et d'extension si envahissante que la coupe permette avec certitude de conclure à la malignité. Cependant l'évolution

et les symptômes ne laissent aucun doute sur cette malignité, et, souvent la présence d'adénopathies, d'une grosse rate, de « cellules souches » dans le sang, ont pu quasi imposer le diagnostic de leucose aiguë. Trop peu d'examens histologiques ont été publiés pour qu'il soit possible d'établir un pourcentage de cas typiques et de cas douteux. Il faut seulement retenir que, par l'anatomie comme par la clinique, parfois davantage par celle-ci, parfois davantage par celle-là, les dites leucoses benzoliques ne sont souvent qu'à la frontière des leucoses, c'est-à-dire des odoleucoses.

Ces faits sont loin d'être spéciaux aux hémopathies toxiques. Ils s'observent aussi lorsque la maladie paraît spontanée, cryptogénétique, mais ils sont particulièrement habituel aux hémopathies benzoliques : clinique et anatomie y montrent le mélange d'aplasie et de cytoblastose et la parcellisation des localisations morbides.

LA MORT DES HEMOPATHIQUES BENZOLIQUES DU TYPE LEUCOSIQUE

Nous n'en avons pas encore vu étouffés par une tumeur du médiastin, comme certaines des souris de Lignac. La fin peut être déterminée ou hâtée par une complication de la maladie elle-même, comme des hémorragies : ce n'est pas habituel. L'infection a été suggérée par la fièvre élevée : mais la broncho-pneumonie est relativement rare, et, quand elle existe, n'apparaît que comme le coup de grâce ; et l'hémoculture est presque toujours négative, ce qui n'exclut pas d'ailleurs une infection indécidable par les procédés employés couramment. Existerait-il une bactériémie, que nous ne serions pas convaincus de son rôle crucial.

En réalité, si nous comprenons mal la mort de ces maladie ; c'est que la mort des leucosiques, quels qu'ils soient, n'est pas encore éclairée.

Dans les grandes leucémies aiguës classiques, on admet parfois que la prolifération embryonnaire tue le tissu formateur de globules rouges et est incapable d'assurer une évolution normale des éléments blancs : le malade meurt d'insuffisance hémopoïétique secondaire à une prolifération morbide exagérée. Si tant est que cette théorie a quelque valeur, elle ne peut être invoquée dans la plupart des cas qui nous occupent : ici la prolifération maligne est trop limitée.

La mort est-elle due à l'aplasie concomitante ? Non, car l'aplasie manque dans certains cas et la moelle peut être quasi normale.

Pas plus chez les benzoliques que dans certaines hé-

mopathies cryptogénétiques, la lésion sanguine ne permet pas assez souvent d'expliquer la terminaison fatale.

Celle-ci peut nous paraître dépendre du génie morbide lui-même, c'est à dire de l'aspect pathogène et de l'atteinte générale de l'organisme. Les modifications sanguines, médullaires et ganglionnaires, qui nous permettent de porter un pronostic le plus souvent exact, ne semblent pas les causes directes de la mort, mais de simples témoins de la malignité du processus d'intoxication générale. Les cas létaux se relient par toutes les transitions à ceux qui guérissent, et qui, cependant, sont, comme les premiers, caractérisés par de l'aplasie et par de la prolifération de cellules jeunes. Forte, l'une comme l'autre permet de porter un mauvais pronostic; modérée elle n'autorise pas à conclure de façon certaine; c'est l'allure générale de la maladie, c'est à dire cet ensemble qui traduit la méchanceté du génie morbide, qui fixe le sort du patient.

SYNDROMES D'ÉVOLUTION RAPIDE ET SYNDROMES D'ÉVOLUTION LENTE.

Si artificielle que soit toujours la distinction entre affections aiguës et affections chroniques, — car il est toujours des cas intermédiaires. — Nous croyons nécessaire d'adopter cette division. Les leucoses et les hypoleucoses benzoliques forment, pour ainsi dire, deux familles naturelles, celles des hémopathies à évolution rapide et celle des hémopathies à évolution lente.

LEUCOSES ET ODOLEUCOSES BENZOLIQUES A EVOLUTION RAPIDE

Pour la commodité de l'exposé, l'hématologie sera présentée avant la clinique et l'anatomie pathologique.

L'HEMATOLOGIE —

Le Sang — Constante est l'*anémie*, moyenne, intense ou très intense. Elle croît avec l'évolution jusqu'à devenir extrême; cependant la mort peut arriver avant que la déglobulisation soit très forte.

Si l'on définit l'anémie aplasique par une valeur globulaire normale, l'état normal des globules rouges et l'absence d'hématies nucléées, l'anémie n'est pas aplasique. Car normochrome au début, elle devient presque toujours *hyperchrome*, et d'autant plus hyperchrome que la fin est plus proche; la valeur globulaire va ordinairement de 1,10 à 1,30. Il existe de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromasie; mais ces défauts n'atteignent pas un très haut degré et peuvent rester minimes, et même très minimes : si l'aplasie n'est pas typique, la *tendance aplasique* est nette. Les réticulocytes restent rares. Souvent il n'exis-

te aucune hématie nucléée, mais souvent aussi on en trouve quelques-unes : ce sont des normoblastes presque toujours orthochromatiques, c'est à dire éosinophiles. En somme le sang rouge est celui que l'on est accoutumé de voir dans une leucose aiguë.

La diminution des plaquettes, constante, est plus ou moins accusée, de relativement modérée à forte; il est exceptionnel qu'elle soit extrême. Il faut retenir qu'elle peut se montrer médiocre. — Il en est de même du *syndrome humoral hémogénique*. Plus rarement qu'on ne s'y attendrait d'après la clinique les épreuves sont très positives. Bien que constant l'allongement du temps de saignement reste souvent modéré et les autres épreuves peuvent être presque normales. Nous retrouvons ici des particularités fréquentes de la forme purement anémique de la leucose aiguë banale.

Des globules blancs doivent être considérés la quantité et la qualité.

En règle l'hémopathie anémoleucosique du benzol est *leucopénique* : leucopénie modérée, forte (cas habituel, 1800 par exemple), ou très intense. Cette leucopénie paraît constante au début. Vers la fin elle peut persister et s'augmenter. Cependant la leucocytose terminale semble fréquente, car elle existe dans la plupart des cas où des examens de sang ont été faits très peu de temps avant la mort. Ainsi donc à une phase aleucémique succède souvent une *phase leucémique terminale*. Mais cette leucémie reste modérée (32.000, cas de Weil et Perlès).

La lame de sang est plus suggestive que la numération. C'est parce qu'on a trouvé des « cellules souches » dans le sang qu'on a prononcé le mot de leucose (ou, improprement, de leucémie). Tantôt ces cellules souches sont « identiques à celles qu'on voit dans une leucémie aiguë », avec les variantes habituelles : grosses cellules rondes à noyau très clair, ou cellules « riedériformes » à noyau déformé, les

deux variétés coexistant souvent; tantôt ces cellules sont appelées lymphoblastes, ce qui laisse entendre qu'elles sont plus lymphocytaire que les hémoblastes ou myéloblastes au sens de Naegeli.

Dans ce dernier cas les cellules de type très jeune peuvent être abondantes (cas de Delore et Borgomano : 80 %). Presque toujours les blastes sont peu abondants (3—5,—17 %) dans la formule. Le sang est bien *leucosique*, mais avec discrétion, et le tableau hématologique est celui, non pas d'une leucose typique, mais d'une de ces odoleucoses qu'Aubertin appelle anémie aplasique à forme embryonnaire. Très souvent on est tenté de prononcer le terme d'aplasie leucosique.

Aux cellules souches s'associent souvent des neutrocytes à noyau rond (myélocytes) généralement en petite quantité; ensemble peut suggérer, soit une leucose myélo-gène en poussée aiguë, soit une réaction myéloïde comme on en voit dans certaines infections ou intoxications.

Les neutrocytes sont diminués (15, 25, 30 %) et le reste de la lame est fait de mononucléaires ou surtout de lymphocytes.

Ce tableau odoleucosique est généralement tardif. Lorsque le sang a été examiné plus précocement, il n'est plus rare de trouver, avec ou sans quelques cellules souches, un nombre presque normal de neutrophiles; il peut même y avoir en pourcentage, polynucléose neutrophile.

Dans un certain nombre de cas le sang fut aleucosique, sans qu'on puisse toujours affirmer qu'il l'est resté jusqu'à la fin. Tantôt c'est l'aspect de l'aleucie, avec leucopénie, neutropénie et lymphocytose (relative). Tantôt c'est un aspect tout différent, et sur lequel il convient de retenir l'attention, car il n'est pas classique : A une neutropénie, généralement modérée, s'associe une *polynucléose neutrophile*, sinon intense, du moins nette (75 % par

ex.). Comme cette polynucléose coïncide avec une fièvre élevée et que des examens antérieurs ont pu montrer au contraire une certaine neutropénie, il est possible de l'attribuer au syndrome infectieux; même s'il ne s'agissait que d'un signe parasite, il démontre que le tissu formateur peu de temps avant la mort, même, est encore capable de réagir, et la polynucléose ne saurait, en elle-même, être tenue pour un facteur de meilleur pronostic.

La moelle osseuse. La ponction sternale doit être considérée en elle-même et par rapport au sang.

Si la moelle est considérée en elle-même, l'affection est myéloblastique, myéloplastique ou myélophthisique. Dans le type myéloblastique, l'aspect tend à celui d'une leucose aiguë banale, ou bien, ce qui semble fréquent, celui d'une leucose myélogène en poussée aiguë.

Dans le type myéloplastique, la moelle est en pleine activité, en activité exagérée portant à la fois sur la série rouge et sur la série granulocytaire. Faut-il parler d'évolution vers une leucose myélogène ? ou simplement comparer ces aspects à ceux des réactions médullaires de beaucoup de maladies aiguës ?

Dans le type myélophthisique c'est une moelle d'anémie aplasique : étalement très pauvre en cellules; cette pauvreté rend souvent impossible une numération sur cent éléments (on doit souvent compter sur 50 et même sur 20). J'entends : la ponction sternale ayant été correcte, n'ayant ramené qu'une trace de tissu et non une certaine quantité de sang, et ayant été, même, recommencée en divers points. Les quelques cellules comprennent très peu (ou pas du tout) de polynucléaires neutrophiles ni d'hématies nucléées; la plupart sont des lymphocytes.

Parmi les variantes de ces types, citons la moelle lymphocytaire (signalée une fois, mais non dans un cas aigu) et surtout l'aplasie avec hémoblastose (leucoblastose, myéloblastose).

Superposons maintenant la moelle et le sang.

Trois syndromes homogènes : leucoblastose sanguine et forte leucoblastose médulaire; — neutrocytose sanguine (parfois quelques hématies nucléées) et moelle active ou suractive leucopénie et neutropénie extrêmes et aplasie intense de la moelle.

A ces syndromes homogènes s'en opposent d'hétérogène : le sang et la moelle suggèrent des diagnostics différents.

Les classiques font deux parts.

Le premier groupe fait conclure à la leucose aiguë a) avec ou sans leucocytose (secondaire), existe un pourcentage important de = blastes sanguins et une formule nettement myéloblastique de la moelle osseuse = *leucose aiguë benzolique*; b) Le sang, d'anémie aplasique, ne suggère pas l'idée de leucose, mais la ponction sternale l'impose = *cryptoleucose benzolique*. Restent des cas où la leucoblastose est très légère manquant souvent dans le sang mais bien visible dans la moelle osseuse pauvre, aplasique: les diagnostics varient entre subleucémie (*hypoleucose*) et réaction leucoblastique de l'anémie aplasique. Pour certains auteurs (obs. P. Emile-Weil n Perlès) même si la réaction myéloblastique est « grande » dans le sang et la moelle osseuse (55 %), la pauvreté de l'étalement de ponction exclut la leucose et impose le diagnostic d'anémie aplasique.

Le second groupe exclut la leucose aiguë parce que a) le sang ni la moelle ne sont blastiques, b) le sang est quelque peu blastique, mais la moelle aplasique totale.

Le problème nous semble mal posé, comme nous l'avons déjà expliqué.

D'abord les auteurs précédents confondent leucose et myélose. Il existe des leucoses qui ne sont pas des myéloses, mais des lymphoses. En cas de lymphose, la moelle est quelconque : plus ou moins blastique, en réaction érythro-

granulocytaire, ou aplasique. Or les hémopathies malignes benzoliques sont souvent des lymphoses, comme le démontre la ponction ganglionnaire et surtout l'autopsie.

En second lieu il semble évident comme à Maurice Perrin et d'autres, qu'il n'y a pas de fossé entre les faits qualifiés de leucose et ceux qualifiés d'aplasie avec réaction blastique. Lorsqu'on les examine bien, les leucoses ne sont pas parfaitement typiques, et les réactions blasto-aplasiques ou apparemment non leucosiques peuvent apparaître à l'autopsie plus leucosiques que les cas qui, du vivant du malade, suggéraient ce diagnostic. La difficulté ne vient en réalité que d'une insuffisance de nomenclature et de terminologie; nous avons essayé d'y remédier en adoptant la terminologie créée par notre maître le Docteur Paul Chevallier, les odoleucoses, ou oudoleucoses, lesquels comprennent tous les cas frontières à prolifération blastique, aussi bien ceux qui sont actuellement appelés leucoses que ceux qui sont rejetés de ce cadre.

L'ASPECT CLINIQUE

Deux tableaux cliniques peuvent être réalisés, celui d'une anémie aiguë et celui d'une leucose aiguë.

La forme d'anémie aiguë.

Ni ganglion, ni splénomégalie, rien ne permet, en clinique, de poser un autre diagnostic que celui d'anémie progressive à évolution rapide.

Avant le début. Un ouvrier, souvent une femme, qui, presque toujours, vit dans une atmosphère benzolée, mais modérément benzolée. Depuis cinq ans, dix ans, quinze ans, trente ans, il n'en est pas incommodé. Sa résistance fait souvent l'admiration de ses camarades; « jamais il ne s'est arrêté un jour ». Ou bien, plus rarement, il a été parfois incommodé et a dû, à une ou quelques reprises, interrompre quelques mois son travail. Donc longue, très

longue période de bonne santé et de tolérance parfaite ou presque parfaite.

Début. Un jour, sans cause, il maigrit. L'amaigrissement nous a paru le premier symptôme. Il est paradoxal, parce que le sujet continue à bien manger, et même en les circonstances présentes, il mange aussi bien que sa famille ou ses amis qui, eux, ne maigrissent pas ou maigrissent peu. A lui, son amaigrissement est subit, rapide. — Lorsque l'anémie sera devenue évidente, on se souviendra qu'une anémie essentielle ne s'annonce pas ainsi par l'amaigrissement.

Dans la première phase de cet amaigrissement sans cause, la santé est parfaite, l'appétit excellent, l'ardeur au travail ne faiblit pas.

Très vite progresse la seconde phase : à l'amaigrissement s'ajoute un peu de fatigue. Cependant le travail se fait bien.

Le malade n'a pas encore pâli. Cependant déjà il est un peu anémique. Un seul cas est, croyons-nous, connu d'ouvrier examiné à cette période, celui de M. P. Emile-Weil. Il s'agissait d'un homme qui arguait de son amaigrissement, de sa fatigue et de son métier embrozolé, pour échapper à la mobilisation générale. L'examen du sang montra une anémie légère avec un peu de leucopénie et une tendance à la neutropénie (55 % de polynucléaires neutrophiles). M. Emile-Weil pensa que l'appel aux armées tombait bien pour enrayer cette petite intoxication benzolique, refusa le certificat qui l'eût fait ajourner et demanda seulement qu'on le gardât quelque temps, bien nourri, à l'infirmerie : Deux mois plus tard il était mourant.

Etat — L'anémie est évident et simple. Pâleur de la peau et des muqueuses; signes fonctionnels habituels aux anémies. Ni adénopathie, ni hypertrophie de la rate. Ce-

pendant presque toujours la rate est facilement perceptible sur son étendue normale, parfois même il semble que sa matité soit un peu trop grande ; cette absence d'atrophie de la rate n'est pas en faveur d'une anémie aplasique typique.

La langue est normale, bien papillée, propre ou sale.

La gastroscopie ne montre pas d'atrophie gastrique.

La température s'élève et bientôt oscille plus ou moins autour d'un degré élevé : quasi constamment le syndrome est *fortement fébrile*.

Terminaison. La guérison est peut être possible à la première période. Dans les cas publiés la marche est inexorable ; malgré tous les traitements, la mort survient, généralement en pleine lucidité, avec une pâleur extrême, hâtée ou non par des complications : le malade meurt en anémique pur.

La forme leucosique.

Des adénopathies ou une splénomégalie imposent l'impression de leucose aiguë. Il ne semble pas qu'ils soient jamais précoces. La première phase de la maladie est toujours d'anémie pure.

L'adénopathie est localisée et formée d'assez gros ganglions, au cou, ou bien assez diffuse et formée de ganglions de volume modéré.

La splénomégalie ne devient d'un assez grand volume 600 gr. dans un de nos cas, en général moindre : 350 gr., par ex.) que tardivement ; on le voit croître rapidement à la phase terminale.

On peut distinguer une forme adénopathique, une forme splénomégalique et une forme splénoadénomégalique qui semble exceptionnelle (cas Delore et Borgomano).

Le foie ne présente que rarement une hypertrophie indiscutable.

Il paraît bien que la présence d'adénopathie ou d'une grosse rate permette de porter un pronostic fatal. L'évolution est très fébrile.

VARIETES CLINIQUES COMMUNES AUX DEUX FORMES

Le syndrome hémorragique. Le syndrome hémorragique clinique peut manquer (les hémorragies retiniennes peuvent exister même en l'absence de syndrome hémorragique) ; souvent il est discret (saignottement des gencives, ou épistaxis, ou un peu de purpura cutané) ; parfois il est intense : grand purpura cutanéomuqueux et plus ou moins viscéral. S'il existe, il peut être le symptôme d'alarme ou apparaître secondairement.

Lorsqu'on étudie les observations, on est frappé du peu de cas qui réalisent le tableau de l'aleucie hémorragique ou de la leucémie aiguë classique. Il semble qu'on puisse poser cette règle que : l'odoleucose benzolique est en général moins purpurique que l'aplasie benzolique aiguë pure. En étudiant le sang, nous avons signalé aussi, avec une diminution plus ou moins accusée des globulins, la discrétion des épreuves hémorragiques ; il est fréquent en particulier que l'allongement du temps de saignement ne soit pas très grand.

Le syndrome buccal. Ici aussi grandes variations suivant les cas. Si la nécrose et l'infection buccale existent, elles peuvent s'atténuer et disparaître au cours de l'évolution. Le grand syndrome scorbutique ou leucosique est rare. La muqueuse gingivo-buccale et les amygdales peuvent rester intactes.

Deux modes particuliers de début — 1) **la forme pseudo-cardiaque.** Dans deux cas, dont un de M. Perrin et un personnel, la maladie a commencé par de l'essoufflement et un peu d'oedème; la pâleur a été mise sur le compte d'une cardiopathie que paraissait confirmer l'existence de souffles cardiaques. C'est comme cardiaques que les patients ont été d'abord traité. Il est à noter que les cures digitaliques les ont beaucoup améliorés (jusqu'à permettre la reprise du travail) sans d'ailleurs enrayer la progression de l'anémie, comme avait d'ailleurs montré notre maître le Professeur Paul Chevallier dans son remarquable article où il insistait sur le soulagement qu'apportent souvent aux anémiques les cures digitaliques modérées.

2) **La forme gastrique.** La maladie commence par des douleurs épygastriques et des vomissements (cas de Delore et Borgomano).

Evolution. —

L'évolution peut être suraiguë (six à huit mois). Toutes les phases de l'évolution sont raccourcies ou allongées, mais non également. C'est la phase de début qui, par sa durée courte ou longue, fait surtout paraître courte ou longue la durée totale. Dans les formes que nous appelons subaiguës, bien que la période d'état, c'est-à-dire, d'anémie franche, soit relativement longue, elle n'est pas très prolongée, et le tableau clinique général est celui d'une leucose aiguë.

(1) P. Chevallier. La dyspnée et les souffles cardiaques des anémiques. *J. Méd. Franç.* XXBI, 12 Décembre 1937, pp. 418-419.

SYNDROMES HEMATOLOGICO—CLINIQUES.

La superposition l'hématologie et la clinique fait apparaître des concordances et des discordances.

1. — Aspect de leucose aigue complète.

Cas de Delore et Borgomano (1937) (1) « leucémie aigue typique ». Anémie, stomatite, syndrome hémorragique, grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires, râte et foie gros, fièvre élevée. Le sang n'a été vu qu'à la période terminale : leucocytose modérée (32000) et 80 % de lymphoblastes.

Homme de 41 ans, sans antécédents morbides. Employé depuis quinze ans dans une usine de produits chimiques, il travaille depuis cinq ans dans un atelier où le pyramidon est, par essorage, extrait de sa solution benzolique. C'est une fonction très dangereuse; des ouvriers sont déjà morts et le malade dit que ses camarades ne passent jamais plus d'un mois dans cet emploi. C'est pendant le nettoyage de l'appareil (une heure par jour) que l'inhalation de benzol est considérable.

Donc après cinq ans de santé apparemment parfaite, l'ouvrier est pris de douleurs à l'épigastre et dans l'hypochondre droit; il a quelques vomissements hémorragiques. Après quinze jours, commencent de la stomatite et des crachats de sang; quatre jours plus tard, ecchymoses sous-cutanées. Bientôt il dut s'arrêter et un mois après le début de l'affection, il est hospitalisé, pâle, dyspnéique, très abattu, parsemé de pétéchies et d'ecchymoses très nombreuses; en outre quelques hématomes profonds. Stomatite ulcéro-hémorragique intense : hâleine fétide, gencives inférieures tuméfiées, fongueuses, ulcérées, sanglantes, muqueuses jugale et palatine ecchymotique. Très grosses adénopathies sous-angulo-maxillaires qui déforment le cou. Foie douloureux dépassant de trois travers de doigts. Râte assez grosse : on sent son pôle inférieur. Adénopathies multiples :

1) Delore et Borgomano. Leucémie aiguë typique au cours d'une intoxication benzénique. Sur l'origine toxique de certaines leucémies aiguës et leurs relations avec les anémies graves. *J. de Méd. de Lyon* 20 Avril 1937, pp. 227-234 — et J. Borgomano. Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique. Leucémies et benzène. *Th. Lyon* 1928.

dans toutes les aires ganglionnaires nombreux petits ganglions, durs et indolores. Baisse de la vue subite récente par hémorragies rétinienues. Poumon et coeur normaux, tension basse (11-8), pouls 108, température 37°. Hémoculture négative.

Sang : Globules rouges 3.150.000; quelques globules rouges nucléés, « normoblastes pour la plupart ». — Globules blancs 527.000 dont 0/0 : neutrophiles 14 (8 myélocytes, 6 poly), éosinophiles 2 (myélocytes), basophiles 1 (myélocytes), lymphocytes 3, *lymphoblastes* 80.

La ponction lombaire montre un liquide clair contenant 0 gr. 20 d'albumine et 60 éléments blancs (non précisés) par bande à la cellule de Nageotte.

Aggravation rapide : Purpura, ecchymoses, hématômes ; stomatite intense, prostration, angoisse, anhélation ; abdomen tendu et douloureux ; oligurie et hématurie. Elévation thermique à 39° 1 et mort, après trois jours d'hospitalisation, un peu plus d'un mois de maladie et une vingtaine de jours de syndrome leucosique.

Autopsie. — Outre des taches purpuriques, foie énorme, ardoisé, mollasse, d'aspect toxi-infectieux, jaune clair à la coupe ; rate grosse, grisâtre, diffluente ; reins gros, blanchâtres ; encéphale congestionné, semé de foyers hémorragiques, dont quelques uns gros comme des noix, un foyer de ramollissement ; (nul examen histologique).

2. — *Aspect de leucose aigue à forme anémique* (ni splénomégalie, ni adénopathie).

a) *Leucémie discrète terminale.*

Obs. Emile-Weil et Perlès 1940 (1). Les examens furent faits à la période terminale : leucocytose modérée (32000), formule de leucose myéloïde en poussée aiguë ; moelle très leucosique aiguë.

Homme de 32 ans, solide et sans antécédents morbides. Depuis 15 ans il travaille comme petit patron à la fabrication des trenchs et vit plusieurs heures par jour dans une atmosphère de benzol. Depuis quelques mois il se sent fatigué et a

(1) P. Emile Weil et S. Perlès. Leucémie aiguë chez un benzolique. *Soc. fr. d'hématol.* 5 Mars 1940, *Le Sang* XIV 1940 p. 270.

maigri de 4 kilos ; cependant l'état général est bon. Sang (nov. 1939) : Gl. rouges 3.700.000, hgl 80, vgl 1 ; gl. blancs 2.400, neutro 55, baso 3, éosino 3, grand mono 1, lympho 25, moyens mono 15. — Le 27 janvier 1940, début de mal de gorge, fatigue et fièvre. La température, d'abord 39, oscille ensuite entre 40 et 41° ; le 31 janvier prostration, pouls 130, bronchite diffuse, congestion intense des deux bases ; langue fuligineuse, gencives saignantes, nappe hémorragique continue sur le palais et le voile. Nul purpura cutané, foie et rate normaux ; pas d'adénopathies. Urine rare, traces d'albumine. — Sang : Gl. rouges 3.000.000, hgl. 60, vgl. 1, gl. blancs 32.000 dont 0-0 : myéloblastes 5, éléments monocytoides riédériformes 8, myélocytes neutrophiles sans granulation ou presque 55, myélocytes neutrophiles 5, poly (sans granulation) 18, grands lymphocytes 12. — Ponction sternale 0/0 : neutrophiles 18 (poly 10, myélo 8), myélo éosino 1, promyélo 37,5, myéloblastes 20, grands myéloblastes 5, grands lympho 2,5, monocyte 0,5, pronormoblastes 3, normoblastes 21,5. Lame excessivement riche, hyperplasique comme dans une leucémie aigue, uniforme, avec une réaction presque exclusivement promyélocytique et myéloblastique ; pas d'éléments granuleux adultes. Réaction normoblastique satisfaisante.

Le diagnostic est porté de leucémie aiguë, ou de leucémie myélogène en transformation aiguë. Mort dans la nuit : la maladie aiguë a duré 4 à 5 jours. — « Il est certain que, sans l'examen du sang, on eut porté le diagnostic de grippe ou d'une autre maladie infectieuse. Les benzoliques se débattent mal, mais c'est le benzol la cause réelle de leur maladie (sidération des centres hémogénétiques ou végétation leucémique) ».

b) *Leucose aleucémique, plus exactement leucopénique.*

Obs. Maurice Perrin, Kissel et Glaunès (1933) (1).

Les auteurs commentent cette observation et con-

(1) M. Perrin, P. Kissel et P. Glaunès. Leucose aiguë benzolique. Paris, méd. 25 Juin 1938, pp. 533-538 et A. Dubroux. Leucémies et leucoses benzoliques. Th. Nancy 1939.

cluent : « Il s'agissait d'une leucémie aiguë dissimulée derrière une formule d'hypogranulocytose et dont seule l'étude de la moelle osseuse permettait le diagnostic... Les cellules blanches du myélogramme étaient exclusivement représentées par des leucoblastes, par des cellules souches indifférenciées... L'intoxication benzolique qui, classiquement détermine des syndromes de myélodysplasie, est susceptible, dans certaines conditions (de dose et sans doute aussi de terrain), de provoquer une irritation des tissus hématopoïétiques et, par suite des syndromes leucémiques aiguës ou chroniques. De tels processus leucosiques seraient aiguës doit, (moins rarement signalés si le myélogramme était systématiquement pratiqué au cours des hémopathies benzoliques. Dans un certain nombre de cas en effet, la leucoblastose) comme chez notre malade, se dissimuler derrière une formule sanguine d'agranulocytose ».

Femme de 44 ans qui travaille depuis onze ans dans une fabrique de chaussure. A 17 ans rhumatisme articulaire aigu avec localisation cardiaque. Depuis l'âge de 40 ans, douleurs dans les membres inférieurs, gonflement des chevilles, qui disparaissent par le repos et le salicylate. — « Il y a quelque temps » elle était employée au collage, où la colle contenait en poids 75% de benzol. « Comme ses voisines de travail, elle se plaignait à ce moment de céphalées, d'inappétence, et son entourage remarqua sa pâleur et son amaigrissement ». Elle fut alors placée à l'atelier de repassage où l'odeur de benzol est moins forte ; les symptômes s'amendèrent quelque peu.

En janvier 1937, la pâleur reparut intense et il lui vint une telle dyspnée qu'elle ne pouvait monter les escaliers... L'anorexie devint rapidement marquée. — En août '37 (après six mois), « les douleurs habituelles des chevilles apparaissent avec un gonflement important » ; repos ; l'examen montre : oedème des membres inférieurs, dyspnée lésion cardiaque, anémie grave avec épistaxis et otorragie, aménorrhée complète depuis mars. Tonicardiaques et salicylate : les oedèmes disparaissent, mais la fatigue est extrême, la pâleur et l'inappétence s'accroissent. — En octobre 1937 (après huit mois) la tempéra-

ture s'élève et se maintient entre 39 et 40° ; délire, perte des urines et des matières. — Le 14 octobre, hospitalisation. Les symptômes étaient : pâleur cireuse, enbompment suffisant, lèvres sèches fuligineuses, gencives fuligineuses, ni ulcérées ni saignantes, temp. 40, pouls petit 130, hypo-atoxoadynamie ecchymoses petites disséminées, nul oedème, dyspnée seulement d'effort, poumons normaux, souffle systolique apexien. Un traumatisme provoque une épistaxis difficile à arrêter. — Mort après 48 heures. L'hémoculture montra un streptocoque hémolytique. — Examen de sang la veille de la mort : globules rouges 1.560.000, v. glob. I, 14 ; anisocytose, 2 hématies nucléées par 100 gl. blancs. — Gl. blancs 1.800 dont 0/0 16 neutrophiles, 1 basophile, 0 éosinophile, 9 grands mononucléaires, 4 moyens mononucléaires sans granulations, 53 lymphocytes, 17 leucoblastes.

Myélogramme fait immédiatement après la mort : Erythroblastes 15%, lymphocytes et moyens mononucléaires 5, leucoblastes 79.5. Traces de plasmocytes (1/500), de cellules réticulo-endothéliales (1/500) et de poly-éosinophiles (1/1000).

Splénogramme : lymphocytes et moyens mononucléaires 82, monocytes 3, leucoblastes 15.

A l'autopsie, coeur dilaté et hypertrophié, valvule mitrale indurée et nacrée, mais sans aucune végétation. Reins gros, mous, pâle avec quelques îlots de dégénérescence graisseuse. (Il n'est pas question de ganglions : de la rate il est simplement dit que son tissu paraît normal. Nul examen histologique).

3. — *Cryptoleucose avec leucopénie et absence ou extrême discrétion des cellules souches dans le sang.*

Le diagnostic de leucose aiguë est fait par la ponction sternale.

Obs. Tzank, Dreyfus et Jaïs (1937) (1). Anémie hyperchrome leucopénique et neutropénique, sans cellules souches ; moelle leucosique.

F... Ernest, 39 ans, travaille depuis treize ans dans une usine

(1) M. Jaïs. La moelle osseuse dans l'agranulocytose. *Th. Paris* 1937. *Obs.* 10 p. 112. Et A. Trank, Dreyfus et Jaïs. Hémopathies post benzolique et leucoblastose médullaire. *Le sang* n° 5 1937 pp. 55-56.

de caoutchouc où il respire quotidiennement des vapeurs de benzol. Santé excellente jusqu'à la maladie actuelle. Septembre 1936 fatigue qui croît et pâleur que remarque la famille. En novembre s'installe une stomatite aiguë avec tuméfaction hémorragique des gencives ; le malade est fiévreux et frissonne ; il est pâle ; il doit s'aliter. La stomatite persiste, la fièvre oscille entre 37° 8 et 38° 8. Bientôt apparaissent des tâches purpuriques aux membres inférieurs. L'aggravation continue : anémie considérable, asthénie intense, température aux environs de 40°. Le 30 novembre, le malade est hospitalisé.

A ce moment pâleur mate ivoirine jaunâtre (sans ictère), ongles diaphanes, muqueuses décolorées. Abattement extrême ; amaigrissement. — Stomatite pseudo-scorbutique avec hâleine fétide, gencives tuméfiées, fongueuses, douloureuses et saignantes au toucher ; au collet des dents, liseré grisâtre et fétide de nécrose. Amygdales normales, un peu rouges. Quelques ganglions sous-maxillaires douloureux à la palpation et mobiles. — Nombreuses pétéchies de tous âges sur les membres, moins nombreuses sur le tronc ; quelques ecchymoses violettes peu étendues sur les membres supérieurs.

Foie un peu augmenté de volume. *Râte normale*. Nulle *adénopathie périphérique* (dans les aines quelques petits grains de plomb, comme on en voit chez des sujets normaux). — Coeur rapide ; souffle anémique jugulaire, tension basse. Système nerveux normal. Selles blanchâtres et liquides. Urines foncées, assez abondantes, sans sucre ni albumine, avec quelques pigments et sels biliaires. Température en plateau à 40°, avec quelques rémissions matinales. Hémoculture négative ; Wassermann négatif.

Tous les antianémiques, les pentonucléotides sont mis en oeuvre, ainsi que des transfusions sanguines. Aggravation rapide : prostration et adynamie avec lucidité intellectuelle, le teint devient ictérique, les dents se déchaussent ; cou proconsulaire par grosses adénites et périadénites ; otite aiguë, hyperthermie. — Mort de syncope le 15 décembre, après moins d'un mois et demi de grande maladie et trois mois et demi depuis le début.

Le sang fut celui d'une anémie aplasique : déglobulisation progressive de 2.261.000 le 1^{er} décembre, à 1.200.000 le 14 ; valeur globulaire 1,15, 1, 1,5, 1,68 ; leucocytes 2700, 1500, 900, 1200, 2000 (influence possible de l'adrénaline, des transfusions et de l'infection). Absence presque complète de granulocytes (1, except 3 neutrocytes, 1, éosinophile 0/0) ; la formule est composée d'agranulocytes que l'auteur divise en petits lymphocytes, moyens mono, grands mono et monocytes : 70 à 30 pour cent de lymphocytes et moyens mononucléaires ; très peu de monocytes typiques ; nul élément anormal faisant penser à une cellule souche.

Cependant le 1 décembre '36 la moelle, ponctionnée, montre 63 % de cellules indifférenciées. 1 cellule en mitose. 1 cellule de Turk, 2 plasmocytes, 18 1/2 lymphocytes et monocytes, 8 éléments de la série neutrocytique (dont 3 promyélocytes et 4 myélocytes neutrophiles), 1 élément éosinophile et 2 érythroblastes seulement, un basophile et un oxyphile.

A l'autopsie la moelle sternale et l'épiphyssaire du fémur sont rougeâtres, celle de la diaphyse fémorale est restée adipeuse ; elle ne présente aucune réviviscence embryonnaire. Un frottis de moelle sternale, fait peu après la mort, confirme le myélogramme du vivant. Il existe plus de 60 % de cellules souches. Les unes sont indifférenciées de taille souvent volumineuse, de forme arrondie ou ovalaire, avec un cytoplasme très basophile et un noyau contenant deux à trois nucléoles très nets. Un certain nombre d'entre elles ont un noyau déjà plus vieux sans nucléole, mais la chromatine est toujours restée très basophile sans aucune granulation. Les promyélocytes, les myélocytes sont peu nombreux ; les rares polynucléaires sont altérés, à cytoplasme ayant perdu ses granulations et à noyau pycnotique. Les érythroblastes et les érythrocytes nucléés sont peu nombreux. Nul mégacaryocyte. Un certain nombre de plasmocytes, parfois binucléés ; très rares cellules de Türk ; quelques mitoses.

La rate qui pèse 120 grammes, apparaît normale de surface et de coupe. Mais sa structure est très modifiée. Corpuscules de Malpighi peu nombreux et comme atrophiés. Hyperplasie très accusée des cordons de Billroth avec infiltration cellulaire diffuse de toute la pulpe rouge. Outre des lymphocytes, nom-

breux, quelques macrophages, quelques myélocytes et quelques globules rouges nucléés, on voit un très grand nombre de cellules jeunes basophiles à noyau nucléolé.

Nul ganglion n'était hyperthophié ; nul n'a été examiné. Foie volumineux (2.000 grs.), pâle et gros ; au microscope il est assez dégénéré, sans signes leucosiques. Reins pâles, normaux. Surrénales, coeur, plaques de Peyer normaux à l'oeil nu ; congestion de bases pulmonaires.

4. — *Cryptodolymphose avec aplasie médullaire* —

Rentre sans doute dans ce groupe le cas de P. Emile-Weil et Perlès (1940) (1), pour lequel les auteurs rejettent le diagnostic de leucose à cause de l'aplasie médullaire et malgré la présence, à la période terminale, d'un certain nombre de cellules souches dans le sang d'un très grand nombre dans la moelle.

Homme de 35 ans, travaille depuis douze ans dans une fabrique de trenchs, sans jamais avoir été malade ni fatigué (depuis quatre ans cependant, petites hémorragies nasales le matin, sans gravité). Au début d'octobre 1939 anthrax du cou qui dure trois semaines. Une semaine après la guérison, le 30 octobre, sans raison apparente, saignement des gencives et très forte épistaxis que nécessite un tamponnement. Le 31, l'épistaxis reparait.

Le 1 novembre, état général bon, mais pâleur intense avec teint jaunâtre, température 39° 5, nombreuses pétéchies, disséminées sur la peau et la bouche, gingivorrhagie. Tous organes et système normaux ; tension 14-6 ; ni adénopathies ni splénomégalie. Sang : gl. r. 1.780.000, hgl. 35, vgl. 1, anisocytose avec légère macroblastose, basophilie légère. Gl. blancs 1.800, dont 0/0 ; Poly neutro 16, baso 0.5, grands lympho 16, monocytes 65.5, cellules souches 2. — Plaquettes 54.000. Coagulation 15 min. ; caillot irrtractile ; temps de saignement 12 min. ; signe du lacet négatif. Grosse sédimentation. — *Ponction sternale*. Lame pauvre d'aplasie médullaire avec 0/0 : 24 normoblastes, 55 cellules souches (distinguées en : grandes 43, grandes à

(1) P. Emile Weil et S. Perlès, Grande réaction myéloblastique sanguine et médullaire dans un cas de myélose aplasique benzolique. *Soc. Franç. d'hématologie* 6 déc. 1939, *Le Sang* XIV. I. 1940, p. 54-58

noyau exubérants 6, petits 3, à trois noyaux 3 ; « la forme, la grandeur des cellules souches rappelle les réactions blastiques des réticulo-endothélioses »), neutrophiles 5 (2 poly, 3 myélo), grands lympho 5, monocytes 12, plasmocytes 1.

Transfusion sanguines, extraits de foie, chlorure de calcium, camphre, goutte à goutte rectal sucré adrénaliné.

L'état s'aggrave ; température à 40°. Hémoculture négative.

Sang le 6 novembre : gl. r. 1.530.000, hgl. 35, vgl. 1,1 ; gl. blancs 1.400 dont 0/0 : neutro 26 (25 poly, 1 myélo), lympho 18, grands lympho 30, monocytes 23, cellules souches 3. — Ponction sternale : Lame encore plus pauvre ; disparition presque complète des érythroblastes (5 normoblastes) et des myélocytes (neutrophiles 8 dont 6 poly et 2 myélo ; 0,5 myélo-éosino) ; le pourcentage des cellules souches a encore augmenté : 72,5 % (grandes 56,5, grandes à noyau exubérants 8, cellules souches à deux noyaux 3, petites 5) ; grands lympho 10, monocytes 3, monocytes riedériformes 2. Le 7 novembre : Etat de plus en plus grave. température 40°. Une plaque violacée inflammatoires hémorragiques apparait à l'avant-bras droit, dure, chaude et douloureuse. Gl. rouges 1.480.000, hgl. 35, vgl. 1,18. Gl. blancs 1.400 dont 0/0 : poly neutro 21, lympho 21, grands lympho 22, monocytes 9, cellules souches 27. — Mort le 8 au matin. Pas d'autopsie.

Le cas de Madame Be. est fort instructif. Il pourrait prendre pour titre : *cryptodolymphose myélophtisique à forme splénomégalyque*. Le voici :

Obs. 1. — Melle Be., Georgette, 59 ans, entre le 23 Février 1942 à la Cité Universitaire dans le service du Dr. Soulié qui la fait transférer le 3 mars dans le service de notre maître le docteur Chevallier, à l'hôpital Broussais.

La malade est parfumeuse ; elle travaille dans les parfums depuis plus de vingt ans. Elle ne sait pas si les solvants sont exactement les mêmes aujourd'hui qu'autrefois ; elle manie le xylol ou des produits voisins.

Typhoïde à l'âge de 12 ans ; pleurésie à 18 ans ; dents mauvaises (dentier total depuis une dizaine d'années). N'a jamais été enceinte. Les règles, normales, ont cessé depuis dix ans.

(2) Paul Chevallier, M. Lamotte et R. Umdenstok. Trois cas d'anémoleucoses benzoliques. *Soc. Franc. d'hématologie* 21 Mai 1942.

Vers le milieu de 1941, commencent un léger oedème mal-léolaire, qui disparaît le matin et un léger essoufflement. En Octobre '41 ces symptômes augmentent ; il est trouvé un souffle cardiaque : repos deux semaines, digitale et théobromine. Une nouvelle crise semblable se montre à la fin de l'année ; elle guérit par le même traitement.

Le 23 Février 1942 la malade est hospitalisée pour asystolie. L'oedème est important et remonte jusqu'aux cuisses, dyspnée d'effort très importante (ne peut monter plus de cinq marches sans s'arrêter) ; nulle dyspnée nocturne (dort avec deux oreillers). Souffle systolique apexo-sus-apexien ; radiale sinueuse et dure ; *foie et rate parfaitement normaux* ; poumon normal, sauf une respiration un peu rude à droite (siège de l'ancienne pleurésie). Bientôt les oedèmes diminuent ; les chevilles se libèrent à peu près, mais les faces postérieures des cuisses restent infiltrées. Système nerveux normal ; cécité presque complète à droite, d'apparition récente. *Pâleur extrême*. Fièvre élevée irrégulière (38° 5 à 39° 8). Tension 13-8, puis 12-6. Il est fait deux transfusions et donné des médicaments antianémiques.

Le 4 Mars 1942 décoloration de la peau et des muqueuses sans ictère ni atrophie linguale, asthénie physique et psychique ; aucune souffrance ; il n'y a pas de dyspnée au repos ; nul amaigrissement (61 k. 500) ni anorexie, ni troubles digestifs ; légère constipation. Coeur non accéléré, régulier, tension 12-5, souffle systolique diffus de la région apexo-sus-apexienne. Foie normal. Rate non palpable, percutable sur 4 travers de doigts (très légèrement augmentée de volume). Nulle adénopathie. Système nerveux normal, sauf des troubles sensitifs aux membres inférieures. Rétention d'urine. Fièvre irrégulière ; température entre 38 et 39°. Aucune hémorragie, sauf des ecchymoses faciles aux points de piqûres.

Urines : normales, ni sucre ni albumine.

Sang le 24-2-'42 : gl. rouges 1.680.000, hg. 40, vgl. 1,2, globules blancs 1.200, formule : poly neutro 36, moyen mono 40, lympho 24, anisocytose, poikilocytose, anisochromie (labor. du Dr. Soulié).

Sang le 5-3-42 : gl. rouges 1.558.000, hg. 40, vgl. 1,29 ; augmentation du diamètre moyen ; anisocytose avec macronormo, normo et microcytose ; poikilocytose ; hypochromie ; réticulocytes 0,5 %. *Gl. blancs* 400 dont, sur 100, neutro 8, éosino 2, base 0, lymphocytes 28, mononucléaires 62 dont 20 monocytes

typiques. Ombres de Gumprecht nombreuses (16 %) ; granulations neutrophiles normales. — Plaquettes 120.000, *très rares sur lame*, quelques unes de grande taille. — Coagulation en petits tubes 8 min., *rétractilité parfaite*, saignement 9 min., signe du lacet normal. — Sérum plus jaune que normalement. Groupe sanguin 0.

Ponction sternale le 5-3-'42. Moelle *extrêmement pauvre* en éléments : on compte 50 éléments : neutro (polynucléaire) 1, lymphocytes 10, mononucléaires à peu de cytoplasme (myéloblastes Naegeli) 2 grands. 1 petit érythroblastes et érythrocytes nucléés (de taille normale) 6. Aucun éléments n'est altéré.

Ponction d'un ganglion inguinal très petit (grain d'orge) le 10-3-'42. Lame lymphoïde avec nombreuses cellules jeunes. Quelques hémoblastes à noyaux vésiculeux clair, nucléolé et à mince couronne de cytoplasme très basophile 2.5 % (1.5 grand, 1 petit) ; lymphocytes jeunes (ou lymphoblastes) 74 ; lymphocytes adultes 5.5 ; mononucléaires souvent altérés lymphocytoides (ou) parfois nettement endothélioides 15.5. L'aspect lymphoprolifératif de l'étalement ganglionnaire contraste avec la myélophtisie.

Examen clinique. Urée sanguine 0.35 (28-2), pigments et sels biliaires assez fortement augmentés (3-3-'42). Wassermann et autres réactions sériques négatives (2 examens).

Gastroscopie (Dr. Moutier) 7-3-'42. Estomac immense avec plis indiqués même sur la face postérieure et la grande courbure. Muqueuse très pâle, presque crayeuse par endroits ; nulle plaque nacrée. — La radioscopie montre un estomac vertical hypotonique sans lésions organiques (27-2-'42).

Examen des yeux (28-2-42). Pupilles légèrement déformées, réactions normales. Le fond d'oeil est pâle, d'aspect un peu délavé de l'ensemble de la rétine. A droite grosse flaque hémorragique juxta-papillaire supérieure, quelques ecchymoses disséminées ; une ou deux taches blanches, reliquat vraisemblable d'hémorragies anciennes. A gauche lésions plus discrètes ; la macule des deux côtés est respectée. — (9-3-'42) Oeil droit : importante hémorragie papillo-rétinienne avec hémorragie rétinienne sous-maculaire ; taches blanches interpapillomaculaires. Oeil gauche : une hémorragie à la partie supérieure de la rétine.

Hémoculture, faite le 24 ou le 25-2, négative.

Electrocardiogramme normal (Dr. Soulié) le 25-2-'42. Malgré le traitement anémique et des transfusions, l'état s'aggrave

rapidement. Le 10 la température monte à 40° et se maintiendra aux environs de ce degré jusqu'à l'agonie (où elle baissera un peu). La malade est prise de diarrhée incoercible ; elle est *subictérique* ; il se fait un gros œdème unilatéral du membre inférieur droit. *La rate augmente de volume* et le 11-3 on palpe son pôle inférieur sous les fausses côtes ; à cette date la jambe droite est violacée et le moilet se couvre de grosses phlyctènes. Cependant la malade garde toute sa conscience et elle s'alimente. Mort le 12 mars dans la matinée.

Autopsie (13-3-'42).

La teinte subictérique est généralisée et paraît plus forte que pendant la vie. La tuméfaction violacée de la jambe droite est celle que l'on est accoutumé de voir dans les thromboses artérielles.

Adhérences pleurales à droite. Aspect congestif de la base pulmonaire gauche. Les deux poumons sont pâles, œdémateux, ruisselants à la coupe. Le cœur est normal. — Reins augmentés de volume (240 grs.) et pâles. — Foie modérément augmenté de volume (1.620 grs.) sans aspect spécial. — *Rate très grosse* (600 grs.), de consistance ferme normale, homogène et de couleur normale à la coupe. — Autour de l'aorte abdominale et des origines des artères iliaques se trouvent des *adénopathies* juxtaposées grosses comme de noisettes à des noix, fermes, succulentes, homogènes et blanches à la coupe. Dans le médiastin, et çà et là sur la paroi, ganglions gros comme des noisettes, fermes, rosés. A la trachée, quelques petits ganglions durs et noirâtres. — L'intestin et les plaques de Peyer paraissent normaux. L'estomac présente à la partie moyenne de la grande courbure deux plaques lisses mais non nacrées, allongées d'environ 4 cm. sur 2 et de 3 sur 2 ; leur périphérie est bordée d'une zone de quelques millimètres peuplée de fines telangiectasies.

Examen histologique (fixation au sublimé de Civatte ; colorations diverses, en particulier aux éosine-bleus). — *Ganglions abdomino aortique* (gros comme un pois). La structure générale est conservée : les nodules lymphoïdes sont nombreux, de contours nets, plutôt petits, bien tassés, dépourvus de centres clairs ; les cordons sont épais et remplis de noyaux ; les sinus sont généralement de largeur minime et libres, avec un certain nombre de cellules lymphatiques ; l'endothélium est parfois gonflé mais ne prolifère nulle part. Il n'existe pas de congestion ; on voit un certain nombre de capillaires sanguins remplis de

sang. A la périphérie les gros vaisseaux sont normaux. Au delà de la capsule le tissu cellulo-grasieux comprend de gros infiltrats lymphocytaires avec réaction du tissu cellulaire ; en certains points la capsule elle aussi est infiltrée et disparaît ; cette disparition est évidente au Mallopy-Masson.

Les corpuscules lymphoïdes sont formés de lymphocytes, généralement lymphatiques. — Les corpuscules lymphoïdes sont formés de lymphocytes, généralement du type nucléaire jeune, mais très peu ont une couronne de cytoplasme très basophile. Ça et là, se voient de grosses cellules à gros noyau clair piquées de quelques grains de chromatine et à couronne cytoplasmique énergiquement basophile ; ces leucoblastes sont peu nombreux. Un très fort grossissement fait apparaître plus de ces cellules. Il montre aussi que les centres clairs ne sont pas généralement disparus, mais qu'ils paraissent sombres parce que formés d'un grand nombre de cellules tassées ; ces cellules ont un noyau clair et un cytoplasme modérément basophile, assez abondant et polyédrique par suite de la juxtaposition. — Les cordons sont plus ou moins infiltrés de lymphocytes ; mais la grande majorité des noyaux qui donnent au faible grossissement l'aspect foncé et plein, appartiennent à des cellules réticulaires ; leur noyau est celui d'un fibroblaste, plutôt petit et un peu allongé ; mais les limites cytoplasmiques ne sont généralement pas nets et, à un très fort grossissement, l'aspect est plus d'un réseau serré que d'une juxtaposition de fibroblastes. On voit aussi quelques grosses cellules réticulaires.

Ça et là quelques mastzellen, surtout à la périphérie des noyaux lymphoïdes et autour de la capsule.

En somme l'hyperplasie lymphoïde domine ; c'est un lymphome qui semble en évolution maligne atténuée.

Un *autre ganglion* juxta aortique a été examiné ; il était beaucoup plus gros (noix). L'aspect général est le même, mais l'impression maligne plus forte encore. La capsule est presque partout effondrée et le tissu ganglionnaire se continue avec l'infiltrat dense du tissu cellulo-grasieux. Structure générale lisible. Beaucoup de lymphocytes, beaucoup de cellules jeunes, beaucoup de lymphoblastes, beaucoup de mastzellen. On trouve dans les cordons un certain nombre de cellules réticulaires libres à très gros noyau. Exceptionnelles, mais retenant l'oeil, sont des cellules géantes à un noyau lobé ou à plusieurs noyaux, qui

ne sont pas des mégacaryocytes, mais sont très voisines des cellules de Steinberg et des cellules géantes trouvées dans certains sarcomes.

Râte. — Structure générale conservée. Gros vaisseaux normaux. Corpuscules de Malpighi nombreux, mais petits ; au faible grossissement on n'y voit pas de centres clairs. Pulpe rouge abondante, congestionnée avec en certaines régions, de petits flaque hémorragiques.

Au fort grossissement les corpuscules de Malpighi sont remplis de lymphocytes normaux de tous aspects. Dans certains des corpuscules l'emplacement des centres clairs est occupé par de très grosses cellules à gros noyaux vésiculeux dont le cytoplasme est tantôt clair, tantôt assez basophile. Les cellules qui peuvent être considérées comme des leucoblastes ou hémoblastes typiques sont assez rares. — Les cordons sont remplis de cellules blanches et de globules rouges ; les cellules réticulaires sont rares ; quelques macrophages à pigment. — Les sinus sont bien visibles ; mais relativement peu nombreux ; leur endothélium est normal ; ils contiennent surtout des lymphocytes jeunes. — Mêlés aux lymphocytes se voient aussi çà et là quelques plasmazellen à cytoplasme peu abondant, et très lymphocytaires. — En somme râte en hyperplasie lymphoïde.

Foie. — Peut-être un peu dégénéré (mais l'autopsie a été tardive). Infiltration lymphocytaire lâche des espaces de Kiernan, très marquée dans certains ; elle est diffuse, c'est-à-dire qu'elle ne prédomine pas autour d'un vaisseau ou d'un canal. Les cordons hépatiques sont bien isolés par des capillaires congestionnés ; pas de prolifération ni de gonflement des cellules de Kupffer ; infiltration pigmentaire ferrugineuse fine des moitiés canaliculaires des cellules hépatiques, surtout dans la région périportale.

Reins : normaux, aucun infiltrat lymphocytaire.

Appendice normal, plutôt atrophie. Glandes muqueuses en doigt de gant superposées en folioles de chaque côté ; infiltrat lymphocytaire relativement minime, sans autre particularité. — Dans l'épaisse couche cellulaire interlymphatique péritonale, assez nombreuses mastzellen.

Estomac. — La coupe a été faite au niveau d'une plaque lisse du fundus et dépasse cette plaque de chaque côté. En dehors de cette plaque, aucune particularité ; dans la plaque elle-même,

la muqueuse est infiltrée de lymphocytes qui, par places, sont en quantité énorme; en d'autres endroits l'infiltration est légère et lâche. C'est l'aspect que l'on voit dans les anémies idiopathiques, avec atrophie de la muqueuse. Il n'y a pas de cellules anormales et cette infiltration de petites cellules rondes n'a rien de leucosique. Les glandes forment des culs de sac assez larges bordées de cellules dites principales; l'altération cadavérique ne permet pas plus de précision. Dans la profondeur l'infiltration lymphocytaire se limite à la muqueuse ou pénètre parfois la musculuse. Le reste de la paroi stomacale est normal.

5. — *Crypto-odolymphose avec moelle en hyperplasie myéloïde.*

C'est l'autopsie qui permet d'affirmer que ces cas rentrent dans le groupe des odolymphoses.

Obs. 1. — E... Salomon, 41 ans, entre dans le service de notre maître, le Docteur P. Chevallier, le 1. mars 1942, pour anémie fébrile très grave.

Depuis 1915 il exerce le métier de colleur en vêtements imperméables. Il travaille chez lui, avec toute sa famille, dans une petite chambre attenante à sa chambre à coucher; l'appartement ne se compose que de ces deux pièces qui communiquent, d'une cuisine et d'un vestibule. L'aération est convenable. Jusqu'ici jamais personne n'a été malade. La colle était formée d'un certain caoutchouc dissous dans la benzine; on la fabriquait soi-même et on l'étalait avec un pinceau. Depuis peu de temps le solvant avait changé un peu d'aspect et surtout d'odeur: c'était de la « benzine dénaturée » d'après le malade, le principal des nouveaux produits mêlé à la benzine serait du tétrachlorure de carbone. Les manifestations que nous allons rapporter ne sont pas du type de celles que provoque ce produit; elles rentrent au contraire dans le syndrome benzolique. — Non seulement depuis vingt six ans l'artisan n'avait jamais été incommodé, mais aussi il en est encore de même de sa famille qui travaille avec lui. Nous avons, sans trouver aucune anomalie clinique ni sanguine, examiné son père (mécanicien) de 69 ans, sa femme et ses deux frères. — Le patient n'a jamais été malade. Il a autrefois perdu d'« étouffement » un bébé de trois mois. L'affection a commencé de se manifester au début de février 1942. Les premiers troubles ont été une lourdeur dans

les jambes et une sensation de pesanteur dans les épaules; le pardessus paraissait si lourd qu'il en devenait insupportable. Cependant l'appétit restait excellent et le travail normal. — Très vite s'est exagérée la fatigue, est apparue la pâleur, l'essoufflement d'effort, des crampes dans les mollets. Aggravation rapide.

La température s'élève; le onzième jour, au soir, première fois qu'on la mesure, elle est de 38°. Elle croit irrégulièrement, et, le 20^e jour, atteint 40°. Elle oscille irrégulièrement entre 38° 8 et 40° (la feuille de température ne donne qu'imparfaitement une idée des variations) et ne tomba (à 38°, puis au dessous) que la veille et le jour de la mort. — Jusqu'au 18^e jour l'anémie a été pure; alors est apparu un saignement des gencives, saignement minime et court, mais qui se renouvelle une ou deux fois chaque jour.

Fin février et début de mars, l'alitement devient nécessaire. Asthénie extrême, dyspnée au moindre effort. Décoloration de la peau et des muqueuses. Langue non dépapillée, un peu chargée. Foie normal, râle percutable sous 4 doigts. Aucune adénopathie. Gencives légèrement enflammées par places, avec quelques petits caillots. Parfois quelques éléments pétéchiaux sur le pied. Poumon normal. Eréthisme cardiaque, pouls régulier, tension au paxon 6-II, indice 4. Dentition en assez bon état. Appétit diminué. Urines de quantité normale avec traces d'albumine. — Puis grosse tuméfaction maxillaire droite due à une infection d'origine buccale: elle s'accompagne d'ulcération sanieuse de la gencive et de la joue. Après 5 à 6 jours de soins locaux simples (bleu de méthylène) l'inflammation diminue et disparaîtra alors que l'état général s'aggrave. Le premier *examen du sang*, fait le 12 février, alors que l'affection paraissait encore légère, mais que le médecin avait été frappé par la pâleur, montrait 2.600.000 hématies, 9.700 leucocytes dont 15 neutrophiles, 7 éosinophiles, 3 grands mono 75 moyens mono et lymphocytes.

Le 2 mars, au 23^e jour de la maladie, globules rouges 1.888.000, hgl. 35, vgl. 0,93; légère diminution du diamètre moyen; anisocytose s'écartant peu de la normocytose, poikilocytose assez marquée, légère polychromasie; réticulocytes 2%; globules blancs 4.800, dont 0/0: neutrophiles 71 (myélocytes 7, métamyélocytes 6, noyau en croissant 5, noyau en bâtonnet 27, 2 noyaux 37, 3 noyaux 16, 4 noyaux 1, cinq 1; quelques neutro-

cytes à grains dits toxiques). éosino 2, basophiles 0 ; lymphocytes 4, monocytes II, 5, mononucléaires — grands lymphocytes 8,5 ; cellules anormales 3 : ce sont des petits hémoblastes (petits myéloblastes Naegeli). Quelques ombres de Gumprecht (2 % des leucocytes). — Plaquettes 100.000 ; sur lame elles sont rares et quelques unes sont de grande taille. Coagulation en petits tubes normale (8 et 14'). Rétraction du caillot très peu accusé. Coagulation en partie plasmatique. Temps de saignement 14 minutes. Lacet modérément positif (50 pétéchies). Sérum de couleur normale. — Groupe sanguin 0 — Wassermann, etc., négatifs.

Moclle osseuse le 2-3-1942. Grande richesse de l'étalement. Neutrocytes 59,5, dont myéloblaste (promyélocyte Naegeli) 2, myélocytes 31, métamyélose 5, polynucléaire 21,5 ; éosinocytes 5, dont myéloblaste (promyélocyte) 0,5, myélo 2,5, métamyélo 0,5, poly 1,5 ; myélocyte basophile 0,5 ; lymphocytes et mononucléaires 27,5 dont petits lympho 5,5, grands 16, noyaux libres 6 ; hémoblastes (myéloblastes Naegeli) 6 dont 4 petits et 2 grands ; 1 cellule réticulo-endothéliale, 0,5 plasmocyte. (Ombres de Grumpecht 15 %). — Erythroblastes 46 pour 100 des cellules blanches, dont 28,5 normoblastes et 17,5 mégaérythroblastes.

Aucun *ganglion* n'est découvert, que l'on puisse ponctionner.

L'état s'aggrave de jour en jour. Déjà son médecin l'avait envoyé à l'hôpital avec une note disant l'échec complet des médications antianémiques les plus actives. Outre ces médicaments plusieurs transfusions sanguines sont faites de 150 à 200 cm., à peu près bien supportées, mais d'effet très court.

Le 9-3 obscurcissement de la vue. Le lendemain l'examen du fond d'oeil montre de très abondantes hémorragies papillo-rétiniennes et rétinienues ; à gauche elles envahissent tout le pôle postérieur du globe ; à droite l'hémorragie est en flaque. Les veines sont un peu dilatées ; il n'y a pas d'œdème papillaire. — Hémoculture négative.

Le 13 Mars, le malade, très pâle, est prostré ; l'asthénie est intense, la dyspnée permanente, 35 mouvements respiratoires par minute. Haleine fétide. Petites hémorragies gingivales. Petites taches purpuriques : une quinzaine à la partie antérieure de la région scapulaire gauche, dans le dos, à la cuisse et au genou gauches. Halo hémorragiques (S. de Koch) au niveau des points de piqure. Pouls petit, mou, à 126 ; tension 10-6, indice

3. Petit souffle systolique apexo susapexien ; frottement péri-cardique râpeux. Abdomen météorisé. Oedème malléolaire. A la base pulmonaire gauche, matité et gros râles inspiratoires humides. Le 11 mars, urée sanguine 0,53, avec une diurèse abondante (3 litres). Râte de 4 travers de doigts à la percussion, c'est-à-dire un peu augmentée de volume (comme dix jours avant) mais non très grave.

Le 14 Mars, à 14 h., mort dans l'hypothermie avec suppression presque complète des urines.

L'autopsie ne peut être faite. Mais peu après la mort la râte est prélevée par les voies naturelles ; on ne sent pas de ganglions préaortiques.

La râte pèse 375 grammes, elle est rouge et homogène. Un fragment est fixé au sublimé légèrement acétique. Colorations diverses, en particulier aux éosine-bleus.

Examen histologique. La structure est conservée dans son ensemble. Les corpuscules de Malpighi sont nombreux, généralement allongés, mal limités mais comme diffus et émiétés à leur périphérie. d'étendue assez grande ; au faible grossissement on n'y reconnaît pas de centre clair. La pulpe est plus ou moins congestionnée suivant les régions, parfois elle est très congestionnée ; les sinus sont bien dessinés ; les cordons de Billroth sont gros, remplis de sang et de cellules.

Le reticulum splénique n'apparaît pas en prolifération la figure est tout le contraire de celle d'une réticulose. Les cellules réticulaires que l'on voit sont normales ou un peu gonflées. On a l'impression que les cellules du type = blaste, sur lesquelles nous allons insister, viennent des cellules réticulaires. Ça et là dans les cordons, généralement gros et gorgés de lymphe et de globules rouges, un macrophage rempli de grains pigmentaires cristallins ou amorphes, et dans ce cas ferrugineux, mais la sidérose est très minime.

Les cellules des endothéliums des sinus veineux et celles des vaisseaux sont normales. bien visibles, peut être un peu gonflées parfois. En général les sinus sont plus riches en cellules blanches que les cordons.

Aux forts grossissements on voit nettement que, si les centres clairs paraissent disparus, c'est qu'ils sont gavés de cellules du type embryonnaire, en sorte que les nodules lymphoïdes peuvent être divisés en deux zones (qui d'ailleurs s'interpénètrent) : une zone centrale, embryonnaire, une zone périphérique, lym-

phocytaire, laquelle zone s'égrène à sa périphérie et n'a pas de limites nettes.

Les cellules sont :

a) — des *lymphocytes* de tous âges, les uns manifestement du type très jeune, les autres ordinaires, d'autres assez rares, pycnotiques. On ne voit aucune mitose, mais quelques rares figures de division directe. Les lymphocytes occupent principalement les noyaux lymphoïdes, et surtout leur large zone périphérique; on en trouve dans les cordons, et souvent en amas, dans les sinus veineux.

b) — des *leucoblastes* qui ressemblent beaucoup à des myéloblastes de la moelle osseuse, mais qui ont quelques petites particularités de structure et dans lesquelles on ne voit pas de nucléoles. Le *noyau* est gros, sphérique, vésiculeux, clair; ne sont foncés, mais très foncés, dans ce noyau que, 1) la membrane nucléaire dessinée par un trait net souvent finement irrégulier et comme encroûté à sa face interne, 2) 1 à 6, généralement 2 à 3, grains chromatiniens petits, polygonaux, énergiquement colorés. — Le *cytoplasme* est minime, le plus souvent il forme autour du noyau une très mince couronne d'un beau bleu foncé — ces éléments sont de beaucoup les plus nombreux — ; parfois il est un peu abondant et dessine un croissant latéral il est alors bleu assez foncé ou bleu assez clair; parfois il est encore plus abondant; il reste bleu ou prend une teinte violacée. Certaines cellules ont un cytoplasme abondant, formant une large zone autour du noyau; il est alors bleuté ou légèrement acidophile — il est impossible de ne pas être frappé des transitions entre les cellules reticulaires, peu nombreuses, et les leucoblastes, extrêmement nombreux, alors qu'il ne semble y en avoir aucune entre les leucoblastes et les lymphocytes.

Les hémoblastes ou leucoblastes se trouvent en colonies très importantes dans la zone centrale des nodules lymphoïdes; ils parsèment les régions lymphocytaires où ils se trouvent encore nombreux; enfin on en voit encore épars et isolés dans les cordons.

C'est l'abondance de ces cellules qui frappe de prime abord dès qu'on regarde une coloration colorée au giemsa ou par toute autre méthode favorable.

c) — Ça et là se trouvent, isolés ou en petites colonies de deux à trois, quelques *plasmazellen*, petites et du type lymphocytaire ou, parfois, à noyau radié.

Certaines de ces cellules, petites, à noyau assez condensé, ont un cytoplasme homogène un peu éosinophile; on pourrait les interpréter comme des *hématies nucléées*; elles sont très rares.

d) — Les *éosinophiles* sont nombreux et piquètent le fond lymphocyto lymphoblastique. Leur aspect n'a rien de particulier et ils sont généralement adultes. On les trouve surtout en certaines plages des amas lymphoïdes. — Des neutrocytes ne se voient, en très petite quantité, que dans les vaisseaux sanguins, aucun aspect myéloïde.

En somme aspect clinique de leucose aigue anadénopathique moelle de réaction myéloïde, râte de leucoblastose incipiente mais nette.

Obs. — S... Eugénie, 38 ans, cautchoutière, entre le 23 Février 42 dans notre service. Depuis quinze ans, la malade travaille dans une usine de caoutchouc : elle colle l'extrémité d'un tuyau sur l'embout métallique d'une poire d'arrosage, et se sert d'une solution benzolique de caoutchouc qu'elle étend avec un pinceau. Elle ne sait pas si la composition de la colle a changé en 1941.

Jusqu'au printemps 1941 l'ouvrière n'a jamais été malade et n'a cessé son travail que, depuis 1936, pendant les quinze jours de congé obligatoire. Elle a toujours été très résistante. Aucune maladie antérieure; une fille de 16 ans bien portante. Règles normales jusqu'à la maladie actuelle. Depuis octobre 1940, la patiente dit qu'elle ne mange guère à sa faim et nous décrit les régimes auxquels elle a été soumise : on peut conclure à une sous-alimentation mal équilibrée.

La maladie actuelle a commencé à bas bruit au début de 1941, par de l'amaigrissement et de l'affaiblissement. Cependant son état reste assez bon pour que la visite de contrôle, qui a eu lieu pour la première fois en juin 1941 ait conclu à « continuation du travail possible ». Quinze jours plus tard, étourdissement ; le 4 Juillet 1941 la malade cesse son travail ; elle est déjà très pâle. Les médecins essaient l'extrait de foie en injection, la vitamine C, les injections de fer et d'arsenic... tout échoue. La faiblesse et la pâleur ne s'accompagnent d'aucun signe, appétit modéré, digestion convenable; depuis octobre 40, les règles sont devenues irrégulières (parfois deux mois sans règles), longues, très abondantes, mais formées d'un sang très clair avec quelques caillots.

Examen fin février 1942. après plus d'un an de maladie et huit mois d'anémie évident. Grande pâleur de la peau et des muqueuses, sans trace d'ictère; langue normale, non dépapillée. Dents et gencives très mauvaises; nombreuses caries en bas, seule une incisive, noire, persiste à la mâchoire supérieure; les caries ont commencé à l'âge de 16 ans et se sont succédées très vite, malgré les soins qui ont été donnés. érosions sanieuses des gencives. Aucune adénopathie. Râte perceptible sous trois travers de doigts. Foie normal. Réflexes tendineux et pupillaires normaux; le 2 mars, le fond d'oeil est normal. Urines normales, sans albumine. Poumons normaux. Coeur régulier, tension 11-7 1/2; aucun souffle.

Sur les membres inférieurs, nombreuses échy-moses. La malade dit que depuis de nombreuses années elle se fait des bleus au moindre choc. Mais il semble bien qu'une partie au moins des ecchymoses actuelles soit survenue sans aucun traumatisme.

Les ongles sont secs, jaunâtres, friables et se cassent facilement. Cet état a été remarqué depuis trois semaines environ.

A la même date est apparue une céphalée interne qui continue de survenir presque chaque jour mais dont le rythme est irrégulier.

Au côté droit du cou, à la hauteur du menton, existe sous le sterno-cléido-mastoidien une masse adénopathique grosse comme une mandarine.

Gastroscopie : 7 mars '42 (*Dr. Moutier*) : Grand estomac atone avec des plis bien indiqués mais un peu bas, muqueuse assez pâle, surtout à la face antérieure où s'aperçoivent quelques très faibles vaisseaux, nulle plaque atrophique.

Wassermann et autres réactions négatives.

Traitement antianémiques et vitamine C.

Vers le 17 mars commence d'apparaître une adénopathie cervicale gauche retromaxillaire et sous-sternomastoidienne. Le 14 avril elle est grosse comme une noix aplatie. A droite se trouve toujours sous le muscle sternomastoidien une masse grosse comme un mandarine. Ces ganglions sont fermes, mais non très durs.

A cette même date, gorge pâle; quelques pétéchies sur le fond et le voile du palais. Amygdales normales. Eréthisme cardiaque; battement des artères. Souffle systolique apexo-sus-apexien ne se propageant pas dans l'aisselle. La température est

élevée, irrégulière, à grandes oscillations dont les sommets varient de 38°5 à 40°2, car les poussées n'ont pas toutes leur paroxysme au même moment.

L'état s'aggrave, malgré tous les traitements; la température est élevée et irrégulière; le poids est descendu de 42 kgs. 700 à 41 kgs. 500 fin mars et s'y maintient jusqu'à la mort. Une hémoculture faite sept jours avant la mort est négative. Celle-ci est annoncée par une baisse de la température qui se maintient les deux derniers jours entre 37 et 38°. Echec de toutes les thérapeutiques. Décès le 21 Avril 1942, quinze mois après le début de la maladie, neuf mois après le début net de l'anémie et, deux mois après l'apparition de la première adénopathie (au cou), pâleur et asthénie extrême, quelques ecchymoses, léger oedème, dyspnée.

Les examens du sang suivants nous sont remis :

Fin août 1941 : hématies 2.900.000. — 30.9.1941; gl. r. 2.600.000 gl. blancs 4.200 dont o/o neutro 60, éosino 2, lympho 31, grands mono 4, myélocytes 3. 19.10.1941; gl. r. 2.2500.000, — 25.11.1941. Gl. r. 3.130.000, hgl 75; vgl 1.2; gl. blancs 5.000 dont o/o : neutro 44, éosino 1, petits lympho 23, moyens mono 15, grands 14, cellules anormales 2. 3.1.1942; gl. rouges 2.488.000, hgl 40, vgl 0,83; gl. blancs 1.700 dont o/o neutro 27 (dont 1 métamyélocyte), éosino 1, baso 1, monocytes 7, lymphocytes 64; *hématies nucléées* 2.

Examens ultérieurs. Sang. 24.2.1942. — Gl. rouges 2.020.000, hgl 45, vgl 1.11, augmentation du diamètre moyen anisocytose allant de la macro à la microcytose, poikilocyte, légère polychromasie, réticulocytes 3 %; *hématies nucléées* 3,5 % des leucocytes, dont 3 normoblastes et 0,5 mégaérythroblastes. — Gl. blancs 3.400 dont 0/0 : neutro 37,5 (Arneth 8.21,36.13,2), éosino 1,5, baso 7,5 (dont 1,5 myélocyte); petits lympho 16,5 grands lympho 8,5, monocytes 21,5, plasmazelle lymphoblastique 1, *hémoblastes* 1 grand et 5 petits. — Ombres de Gumprecht 2 % des leucocytes. — Plaquettes 76.000, quelques unes de grande taille. — Coagulation en petits tubes 11 minutes; rétraction normale; aspect plasmatique; temps de saignement 10 minutes; lacet à peine positif (15 pétéchies). — Sérum d'abondance et de couleur normales.

24. 2. 1942. — *Moelle osseuse.* Neutrophiles 61, dont neutroblastes (promyélocyte neutrophile) 7, myélocytes 21,5, méta-

myélo 11, 5, polynucléaires 21; éosino 2 dont 1 myélo; basophiles 3 dont 2,5 myélocytes; lymphomononucléaires 18,5 dont 7,5 petits lympho. 4 grands, 7 noyaux libres; cellules indifférenciées 14,5 dont 8,5 petits et 6 grands hémoblastes; plasmazellen 1,5. Erythroblastes 77 pour 100 éléments de la série blanche : normoblastes 61, mégaérythroblastes 16.

4. 4. 1942. — *Sang.* Gl. rouges 2.360.000, hgl 40, vgl 0,85, anisocytose de macro à microcytose, poikilocytose et polychromasie modérées, réticulocytes 2 %, *hématies nucléées* 10,5 : normo-blastes. — Gl. blancs 2.600 dont 0/0 : neutrophiles 20,5 (métamyélocyte 1, un noyau 3, deux noyaux 16, trois 14, quatre 5, cinq 1; Nombreuses cellules à granulations (dites toxiques); éosino 1,5; *basophiles* 4,5 dont 0,5 myélocyte; petits lympho 11, grands lympho 7, monocytes 37,5; plasmazelle lymphoblastique 0,5; *hémoblaste* 17,5. — Ombres de Gumprecht 5 % des globules blancs. Plaquettes 124.000, plaquettes de grande taille sans granulations. Temps de saignement 13 minutes.

10. 3. 1942. — *Ponctions ganglionnaires.* La ponction a porté sur le ganglion cervical droit. Lame très riche en éléments. Nul globule rouge. On ne trouve, comme dans un ganglion normal, que des lymphocytes et des noyaux plus clairs azurophiles et les cellules à noyaux gros et plus clair. — Les lymphocytes typiques sont petits (4,5%) ou moyens; ceux-ci ont un cytoplasme en croissant peu épais soit clair soit moyennement basophile; en tout il y en a à peu près un tiers des éléments. — Les autres éléments sont plus gros, et tous les intermédiaires se voient entre eux d'une part et entre les précédents d'autre part. On peut distinguer : a) des cellules à noyaux gros, rond, assez clair et cependant très lymphocytaire, et à couronne de cytoplasme assez abondant bleu pâle ou bleu moyen; ils sont peu nombreux; b) des éléments à gros noyau assez clair azurophile, sans nucléoles, à cytoplasme excentrique ou en couronne, peu ou moyennement abondant; ce cytoplasme est parfois très basophile les éléments de ce type sont nombreux; ils ont l'aspect de cellules souches déjà évoluées; c) ils se reliaient d'une part à des noyaux libres altérés azurophiles, et d) à de grandes cellules à noyau vésiculeux clair et à cytoplasme très abondant et peu coloré; ces derniers éléments sont très rares et ont un aspect très endothélioïde. — Si l'on appelle hémoblaste les éléments d'aspect très jeune, sans tenir compte des cellules très altérées et d'interprétation difficile, on en trouve environ 62 pour 100.

19. 3. 1942. — La lame ne contient que des plaques d'albumine.

15. 4. 1942. — (Ponction d'un ganglion inguinal normal). Etalement très riche. Lame très anormale, plus anormale que la précédente. Très rares petits lymphocytes; noyaux azurophiles pâles altérés nombreux; quelques grandes cellules à vaste cytoplasme mal limité, non ou à peine coloré, et à très gros noyaux ovalaire ou rond, piqué de trous c'est à dire en éponge: ces cellules de Ferrata sont d'aspect très endothélioïde. Le plus grand nombre des éléments est du type hémoblaste. Le noyau est gros, sphérique, clair, vaste; on ne voit pas de nucléoles; aspect homogène, finement réticulé ou nuageux. Le cytoplasme forme parfois une mince couronne très basophile; quelques cellules possèdent, avec un noyau clair identique aux précédents, un cytoplasme presque incolore. En somme *aspect très leucosique*.

On trouve en outre d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles et quelques mastzellen.

Autopsie. — Sont normaux le coeur (un peu gros mais sans trace d'endocardite), l'aorte, l'estomac et l'intestin, les surrénales la vésicule biliaire, etc. Est atrophié l'appendice (long, mais réduit à un mince cordonnet rond). Sont oedémateux les poumons (ils sont tous deux très oedématisés du haut en bas et il semble que la mort soit due à l'oedème pulmonaire), les reins (chacun pèse 230 grs.; ils sont blanchâtres et un peu congestionnés). La moelle osseuse est rouge. Le foie pèse 1.850 grs. et dépasse d'un travers de main les fausses côtes; sa consistance n'est ni augmentée ni diminuée; l'aspect de la coupe est cardiaque, mais avec des zones rougeâtres très petites. La rate pèse 210 grs.; sa capsule et son aspect ont normaux; sa coupe est lisse et homogène, d'une rouge normal. Sur l'aorte abdominale se trouvent quatre à cinq ganglions gros comme des amandes (environ 30 mm de long et 12 de large); ils sont aplatis; leur aspect est très remarquable; leur couleur n'est pas blanche, mais rouge et l'on dirait des glandes hémolympatiques. Il en est de même d'un paquet lobulé qui se trouve devant la trachée, se présente comme un thymus congestionné, est ferme à la palpation et a la grosseur totale d'une noix. Il n'existe pas d'autres adénopathies profondes. Utérus normal; à droite hydrosalpinx gros comme une petite banane.

Examen histologique —

La rate, au faible grossissement, a conservé son architecture générale; les corpuscules lymphoïdes sont de taille normale ou plus petits qu'à l'état normal et le centre clair est peu visible. La pulpe rouge est fortement congestionnée. La capsule est normale.

Aux forts grossissements, les corpuscules lymphoïdes ont une périphérie lymphocytaire, avec tous les types de lymphocytes; le centre petit et mal limité, est formé d'un grand nombre de cellules à gros noyau. Ces cellules sont des cellules réticulaires généralement en petits groupes et des cellules du type blaste, dont le gros noyau rond et clair est pourvu d'une membrane très nette et d'un à deux points de chromatine, et dont le cytoplasme peu abondant est basophile. Ces lymphoblastes sont encore nombreux, et peut être plus nombreux, dans la zone lymphocytaire. On trouve aussi quelques mastzellen et, peut être, quelques globules rouges nucléés. — Les cordons sont gros, gorgés de globules rouges et piqués de cellules réticulaires. Certains d'entre eux, surtout ceux qui sont près des nodules lymphocytaires, sont pleins de cellules blanches, dont la variété donne un aspect très bigarré : lymphoblaste, lymphocytes très jeunes et jeunes, un certain nombre d'éosinophiles et surtout beaucoup de plasmazellen. Celles-ci, dessinées ou en petits groupes, lâches, sont lymphocytaires ou lymphoblastiques; beaucoup ont un noyau assez clair semé de petits amas de chromatine le cytoplasme, excentrique, est violacé, souvent de coloration inégale. Ça et là cellules anormales ou déformées; rares sont certaines cellules à noyau typique d'hémoblaste (myéloblaste Naegeli) et à large couronne protoplasmique très éosinophile bourrée de grains fins : myélocytes éosinophile à petits grains. Capsule, sinus, vaisseaux et travées normaux. — La réaction de Thurnbull montre une assez grande quantité de pigment ferrugineux; de nombreuses cellules réticulaires en sont piquetées dans les cordons, macrophages libres dans les sinus, parfois accolés aux cellules endothéliales, dont certaines contiennent, peut être, du fer. C'est dans les travées conjonctives et aux voisinages des gros vaisseaux sanguins, que se trouvent les macrophages ramifiés les plus chargés en pigment ferrugineux.

Les ganglions ont leur architecture normale bien conservée. Distinction parfaite entre les blocs lymphocytaires, qui dessinent des cordons bien limités, gros et denses, et les régions ré-

ticulo-sinuales qui sont claires, épaisses. *C'est à l'intense infiltration des réticulo-sinus par les globules rouges qu'est due la teinte rouge du ganglion*; cette congestion est plus forte dans la région sous-capsulaire qu'au centre, mais elle est presque généralisée.

Régions lymphocytaires à cellules tassées. Les noyaux se distinguent mal des cordons ; ils n'ont pas de centres clairs. Certaines régions sont formées surtout de lymphocytes jeunes ou adultes ; d'autres (ce sont surtout des cordons) sont remarquables par le polymorphisme de leurs cellules et ont, de prime abord, un aspect très myéloïde. Outre des lymphocytes typiques, relativement peu nombreux, on y voit a) des cellules embryonnaires à gros noyau clair, vésiculeux, avec, en général, un seul grain chromatique, et avec un cytoplasme très basophile en mince couronne ; b) tous les intermédiaires entre ces lymphoblastes et les lymphocytes ; c) de nombreux éosinophiles ; normaux ; d) des plasmazellen plus ou moins lymphocytaires, à cytoplasme violet, tantôt très foncé, tantôt clair, tantôt bigarré de plages foncées et de plages presque incolores (plages diffuses et non vacuoles) ; il y en a parfois des colonies très abondantes ; e) quelques mastzellen. Ceux-ci sont surtout disséminés dans le tissu conjonctif intra et extra-ganglionnaire.

Dans les cavités sinuales qui restent libres se trouvent, peu tassées, des cellules variées, en particulier des lymphoblastes à noyau clair, avec un ou deux petits blocs de chromatine. La plupart des zones extralymphocytaires sont représentées par un tissu réticulaire lâche, né manifestement en partie de l'hyperplasie réticulaire endosinuale ; ce tissu forme de vastes mailles où se trouvent généralement un très grand nombre de globules rouges. On trouve quelques cellules du type clamatocyte de Ranvier, un peu différentes des mastzellen habituelles et à grains plus petits et moins foncés. La coloration de Thurnbull ne montre qu'un petit nombre de macrophages à fer dans les sinus. On voit quelquefois dans les cavités vasculaires des cellules allongées qui rassemblent à des fibroblastes et peuvent contenir quelques grains de fer.

L'appendice ne forme plus qu'un petit cordon conjonctif au milieu de son méso. assez riche de mastzellen. *On n'y trouve plus trace de lymphocytes ni de glandes.*

La coupe de *fundus stomacal* montre une muqueuse normale, où les cellules bordantes sont bien reconnaissables. Sous les

glandes, quelques rares amas aplatis de lymphocytes, d'aspect normal ; aucune forme anormale ; à la périphérie de ces formations lymphocytaires se trouvent des mastzellen jeunes et peu gavés, et il semble que l'on suive le passage entre eux et le lymphocyte jeune dont le cytoplasme augmente et se charge de grains d'abord rougeâtres avant de devenir bleu noir foncé. Dans le reste de la paroi stomacale, normale, un certain nombre de mastzellen disséminés.

Le foie est presque normal. Zône sus hépatique plus ou moins dégénérée et congestionnée, mais étroite. Zône portale, large, normale ; rares grains ferrugineux, au Thurnbull ; quelques cellules ont, dans leur pôle excréteur, un certain nombre de ces grains, petits. Espaces de Kiernan normaux.

Les reins sont normaux, sans infiltrats lymphocytaires. Ça et là un glomérules ou des tubes contournés remplis de globules rouges ; lorsque la cavité du glomérule est sanguine, le tube contourné est en réaction conjonctive préscléreuse. Congestion modérée.

L'ovaire est normal ; un follicule de Graff, un reste de corps jaune.

La moelle costale n'a été examinée que par frottis. Altérations cadavériques manifestes. On reconnaît des globules rouges nucléés, d'aspect normal, en quantité modérée, et un très grand nombre de cellules (altérées) du type embryonnaire ; l'impression est celle d'une myélose aiguë.

6. — *Les cas à masque d'anémie aplasique pure ou presque pure.*

Ce sont Delore et Borgamono qui ont attiré l'attention sur l'observation de Crémieu (1932) (1), où la présence de *petites adénopathies* et certaines particularités de l'autopsie font regretter l'absence d'examen de la moelle et d'étude anatomique des organes.

Homme de 25 ans, travaillant depuis six semaines à l'essorage du pyramidon (en solution benzénique) ; l'ouvrier qui avait

(1) R. Crémieu. La forme anémique grave de l'intoxication benzénique. *J. de Méd. de Lyon*, 1932, pp. 251-252.

précédemment fait cette besogne l'avait quittée à la suite d'épistaxis répétés. Santé parfaite jusqu'à la cinquième semaine. Mort en quinze jours. — Début par taches purpuriques thoraciques, légères céphalées et un peu d'élévation thermique; hémorragies gingivales, enfin le sixième jour, épistaxis incoercible qui exige un tamponnement. Le 7 Février 1932 (septième jour de la maladie) hospitalisation. A ce moment pâleur extrême, purpura généralisé, grande ecchymose autour d'un point de piqûre, plaque de sphacèle sur la muqueuse de la lèvre inférieure, coeur rapide, tension 12,5 — 6,5, râte et foie normaux, trophie des amygdales, « quelques ganglions dans les aisselles et les aines », température 39-40, rétinite hémorragique. Gl. rouges 1.020.000, gl. blancs 600. Plusieurs transfusions. Le 12 février, gl. rouges 900.000, hgl. 18, vgl 1, gl. blancs 1200 dont o/o poly 27, lympho 65, grands mono 3, moyens mono 5; « aucune forme de régénérescence, aucun signe de réaction médullaire; ni anisocytose, ni poikilocytose, ni hématies nucléées, pas de myélocytes ». — Le 13 Février, nouvelle hémorragie, malade exsangue... Mort le 14 Février, en pleine connaissance. Autopsie : taches hémorragiques peu, — endo et myocardiques. stomacales, buccales, sous arachnoidiennes. Pas de tuberculose pulmonaire ni autre. Reins pâles, foie avec grands ilots de dégénérescence graisseuse. — Moelle osseuse sternale : « rien d'anormal à l'oeil nu ». Râte « un peu grosse (250 grs.), glacée et rutilante à la coupe ». Dans le foie, « taches rondes de la dimension d'une lentille centrées par un vaisseau sanguin »; dans la surrénale une bande blanche (dégénérescence ?) entourant un vaisseau, dans l'encéphale « autour des foyers hémorragiques, petites granulations ressemblant à des granulations tuberculeuses ». Examen microscopique non fait. Toutefois on se demande si les ganglions, auxquels l'auteur ne paraît pas avoir attaché grande importance, n'existaient pas avant la maladie. Car le patient ne travaillait que depuis cinq semaines dans une atmosphère de benzol (tous les autres y travaillaient depuis des années) et, si une odoleucose était confirmée dans de pareils cas, nous serions forcés de modifier quelques unes de notions que suggèrent les observations cliniques et expérimentales (voir ci-après).

Comme nous l'avons rappelé au début. Maurice Perrin et d'autres ont trouvé dans nombre d'observations

d'hémopathies benzoliques anémiques et hémorragiques, de petits détails sanguins qui suggèrent la possibilité, sinon d'une leucose, du moins d'une odoleucose. Par ailleurs notre maître le Dr. Paul Chevallier a écrit dans la communication qu'il a faite à la Société Française d'Hématologie.

Il y a déjà une quinzaine d'années que je m'étais intéressé à des aleucies hémorragiques benzoliques mort après une évolution relativement longue et à l'autopsie desquelles on ne trouvait pas d'atrophie de la rate. En 1930 j'avais noté : rate congestionnée, avec très peu de sang, mais très lymphoïde ; follicules bien visibles, plages remarquables de grandes cellules qui sont des leucoblastes, plasmazellen assez nombreux, éosinophiles ; ça et là un mégacaryocyte. Dans la pulpe macrophages à fer nombreux.

Dans ces courtes notes incomplètes se retrouvent les caractéristiques essentielles d'une odolymphose. Il semble bien que lorsque l'attention sera attirée sur ces faits, les odoleucoses, les odolymphoses, sinon les leucoses nettes, deviendront relativement fréquentes.

LE DIAGNOSTIC DES LEUCOSES OU ODOLEUCOSES BENZOLIQUES.

Le problème est celui-ci : l'hémopathie benzolique est-elle purement dégénérative et stérilisante, c'est-à-dire aplasique, ou bien est-elle, en même temps, proliférative ?... étant entendu que nous n'attachons pas au mot prolifération un sens de régénérations, mais un sens de libération génétique à tendance extensive, maligne.

En clinique, *n'est pas aplasie pure mais évolue vers la leucose*, toute hémopathie aiguë ou subaiguë au cours de laquelle apparaissent des adénopathies ou grossit la rate. L'absence de ces symptômes n'indique pas d'ailleurs qu'il s'agit d'une aplasie pure.

En examen du sang, *n'est pas aplasique pure toute hémopathie qui s'accompagne de cellules souches*, c'est-à-dire de formes blastiques, même en petit nombre. Il peut d'ailleurs être délicat de distinguer les = blastes authentiques de pseudoblastes par dégénérescence de cellules adultes du sang : en cas de doute (les cellules douteuses sont toujours peu nombreuses pour cent) il convient de réserver sa conclusion.

Une moelle de type leucosique permet d'affirmer la prolifération maligne. Une aplasie, même intense, n'est pas pure s'il existe nettement des = blastes. Ni la myéloptisie intégrale ni la « réaction myéloïde » n'excluent la prolifération maligne (lymphose ou odolymphose).

Une méthode précieuse, que nous avons fait connaître est la ponction des ganglions même non hypertrophiés. Si petit qu'il soit, si normal qu'il paraisse, un ganglion peut être assez modifié qualitativement pour suggérer l'idée

d'une leucose dissimulée. Jamais chez les sujets sains ou chez les anémiques banaux, un ganglion de volume normal ne donne, après étalement sur lame, une image où les formes lymphocytaires jeunes et le blastes du type lymphoblaste ou du type hémoblaste (myéloblaste Naegeli — aspect le plus important) attirent l'attention dès premier coup d'oeil. Les études sont trop récentes pour que nous ne recommandions la plus extrême prudence dans l'interprétation de ces images. Mais ayant exploré un certain nombre de benzoliques que nous croirions aussi contre-indiqué d'en sous-estimer l'enseignement.

Reste le juge suprême : l'autopsie.

Une rate augmentée de volume, parfois peu, parfois beaucoup, des adénopathies périaortiques ou autres, doivent faire rejeter les diagnostics antérieurs d'anémie aplasique ou d'aleucie hémorragique. Même si l'appendice est réduit à un fil et certaines autres parties des systèmes lympho et hémopoïétiques sont atrophiées.

Beaucoup trop rares sont les examens histologiques. Ils montrent l'hyperplasie « blastique », sa localisation dans certains organes, ses modalités et ses associations. C'est l'histologie qui nous a conduit à faire rentrer les dites leucoses benzoliques dans le groupe nouveau des odoleucoses, et à attacher grande importance, à côté des myéloses, lymphoses et odolymphoses. Chacun des cas que nous avons examiné nous a appris quelque chose de nouveau, et l'on ne saurait douter que si beaucoup d'études anatomiques étaient publiées, les notions que nous donnons ici seraient complétées et corrigées.

LE PRONOSTIC. —

Prolifération blastique n'est pas synonyme de pronostic fatal. A priori le procédé peut s'arrêter et régresser. Mais on ne saurait avoir beaucoup d'espoir lorsque l'évo-

lution est aiguë ou subaiguë. En pratique *déceler des signes cliniques ou autres de prolifération blastique c'est prévoir une marche inexorable vers la mort*, malgré les transfusions sanguines et toutes les autres thérapeutiques. A priori cependant on aurait tendance à penser que si une méthode quelconque, par ex. la ponction d'un ganglion apparemment normal, décèle la prolifération du type leucosique avant la pyrexie finale, le pronostic pourrait être meilleur et que serait possible, sinon la guérison, du moins l'évolution lente et les rémissions. Ce n'est qu'une hypothèse, mais encourageante, de ne considérer le syndrome leucosique ou pseudoleucosique aigu que comme un incendie terminal d'un état qui se constitue à bas bruit depuis longtemps, incendie qui serait peut être évitable et, tout au début, enrayable.

LEUCOSES ET ODOLEUCOSES BENZOLIQUES A EVOLUTION LENTE

Les cas à évolution lente se répartissent en trois classes : les leucoses splénomégamiques, les leucoses avec adénopathies ou tumeurs lymphoïdes, et les formes anadéno- et asplénomégamiques.

1. — *Les leucoses splénomégamiques.*

Les trois cas de Sabrazès sont des leucémies myélogènes si typiquement classiques que, malgré la fréquence relative de cette affection chez les radiologistes, on pourrait penser à deux coïncidences. Dans le premier cas, en particulier, on doit se demander si la maladie ne commençait pas déjà d'évoluer lorsque le sujet entra en contact avec du benzol.

Obs. I. Sabrazès et Bideau, 1937 (1). Homme de 20 ans (1935), graisseur de machines depuis trois ans et ayant continuellement mains et face maculées des produits de graissage. (« Presque toutes les huiles de graissage (99 %) contiennent de fortes traces de benzène. Les huiles légères, telles que l'huile d'automobile, en contiennent le moins. Plus les huiles sont lourdes, plus elles contiennent de benzène parce qu'elles sont moins raffinées...»). Mère morte d'un cancer d'estomac à 48 ans. Aucun antécédent personnel notable ; nulle tendance hémorragique. En été 1934, très nombreuses épistaxis (une cinquantaine, une tous les deux jours environ) par l'une ou l'autre narine. En août 1935, violente douleur spontanée dans le côté droit qui permet de reconnaître la tumeur splénique et

(1) J. Sabrazès et J. Bideau. Leucémie myéloïde chronique chez un graisseur de machines; les huiles de graissage contenant du benzol comme agents possibles d'états leucémiques. *Gaz. hebd. des Sciences méd. de Bordeaux*, n° 22. 30 Mai 1937.

pour le diagnostic de leucémie myéloïde ; traitement : ingestion quotidienne de benzène dans du lait. — Fin avril, hospitalisation. Amaigrissement de 7 kgs., anorexie, faiblesse, somnolence, gêne abdominale, surtout après les repas. Teint blafard, muqueuses décolorées, pas de fièvre, râte énorme, foie normal. Très nombreux ganglions inguinaux ; ganglions axillaires surtout nombreux et gros (aveline) à gauche ; un ganglion sus-épitrochléen. Sternum douloureux à la pression. Léger oedème pré tibial. Cœur et poumon normaux. Gl. rouges 2.700.000, hgl. 65, vgl. 1,2. Plaquettes « plutôt diminuées » Gl. blancs 400.000 dont 0/0 : lympho 1, mono 2, neutro 79 (poly 1, myélo 7, myéloblastes proéosino 3), mastzellen 6, hémocyto blasts 1. Valeur nucléaire des neutro 159, Arneth 55, 33, 10, 2, 0. — Urines : albumine 1 gr. 10 par litre. — Radiothérapie : examen du sang : formules habituelles de leucémie myélogène. Fin juin 1936, après les rayons X 7500 leucocytes et formule « à peu près normale ». Le 11 mars 1937, 40.000 leucocytes par mmc. On conseille l'ablation de la râte, car « contrairement aux idées régnantes la splénectomie, qui n'exclut pas les autres modes de traitement donne des survies plus longues que les simples traitements par les radiations ». Suite de l'observation non connue.

Obs. 2. J. Sabrazès, J. Bideau et P. Glaunès 1937 (2). Homme de 56 ans (1935) tourneur mécanicien puis patron de garages d'automobiles. « Il a toujours respiré des vapeurs de benzol dans des milieux considérés comme exposant à cette intoxication. Il travaillait dans les garages et les ateliers de réparation, manipulant du cuivre, du bronze, rarement du plomb ». Antécédents familiaux de cardiopathie, troubles mentaux et éthylysme. Antécédents personnels : enfance malade (hypertrophie amygdalienne), ostéomyélite d'un doigt, depuis l'âge de 25 ans caries dentaires multiples et édentation presque complète avec chicots. En 1932 accès de fièvre, affaiblissement, perte d'appétit, amaigrissement : on trouve une grosse râte et plus de 100.000 globules blancs. Radiothérapie splénique, guérison apparente. En 1934, la râte redevient très grosse, anorexie, etc. de nouveau radiothérapie ; guérison incomplète ; ensuite traitement par ingestion de benzol. Au début de 1935, nouvel accroissement de la

(2) J. Sabrazès, J. Bideau et P. Glaunès. Nouveau cas de leucémie benzolique. *Gaz hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*. 14 Nov. 1937.

râte avec fatigue, etc. : radiothérapie. En mai 1935. Amaigrissement, fatigue relativement modérée, apyrexie. Râte énorme, foie plutôt diminué de volume, deux petits ganglions dans le creux axillaire gauche et un ganglion du volume d'un pois dans l'aîne gauche. 33.000 leucocytes dont o/o : hémacytoblastes 5 à 10, leucoblastes 10 à 15, cell. de Rieder 15 %, neutro 20 à 30 (poly), éosino 2, mastz. 2, lympho 2 à 4, monocytes 4 à 5. Ar-neth 36, 38, 20, 4, 2. « Il existe relativement peu de myéloblastes à granulations azurophiles » ; quelques poly à 5 ou 6 noyaux, quelques monocytes de gros volume. Globules rouges nucléés (normoblastes) assez nombreux. Plaquettes abondantes. Gl. rouges 5.224.000, hgl 90, saignement 4 min $\frac{1}{2}$. Coagulation 9 min. Wassermann négatif. Protéines sanguines 66 gr. 3, sérine 56,3, globuline 10, cholestérol 1,5 %. Urine normales, traces d'albumines. Splénectomie le 29 Mai 1935 (nombreux ex. de sang après l'opération, intéressants à ce point de vue) : « c'est l'image d'un sang histiomonocytaire et myéloïde », « la splénectomie n'a pas bouleversé la formule ». Elévation de la température. Mort au milieu de Juillet de broncho-pneumonie gangréneuse. Quelques jours avant la mort, 100.000 leucocytes dont o/o : lympho 4, mono 16, mono à nopau lobé 10 ; hémocytoblastes 1, cellules de type leucoblastique 3, cellules de Rieder 3, métamyélo neutro 5, poly neutro 56, poly éosino 1, mastzellen 1.

Obs. 3. Sabrazès, Bideau et Glaunès 1937 (résumé d'après l'analyse de J. Bernard, in. Le sang) (3). Homme de 41 ans, docteur sur bois dans une miroiterie. Il travaille avec des gommelaques et différents produits plus ou moins toxiques, et, près de lui, on emploie le benzol dans l'argenture des glaces. Il est atteint de leucémie myéloïde avec grosse râte, quelques ganglions sous maxillaires, toux, lassitude, maux de tête, hémorragie rétinienne. 2.250.000 gl. rouges et 100.000 gl. blancs dont o/o : hémocytoblastes et lymphoblastes 15, myéloblastes proneutrophiles 10, myélocytes neutro 6, poly neutro 59, myélo éosino 3, lympho 5, monocytes 2. — Deux autres ouvriers de l'usine avaient abandonné le travail parce qu'ils étaient devenus anémiques.

(3) J. Sabrazès, J. Bideau et P. Glaunès. — Leucémie myéloïde benzolique chez un ouvrier travaillant dans une miroiterie. *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*. 24 Octobre 1937, pp. 676-680.

Avec l'observation de P. Emile Weil (1932), la leucose splénomégaly prend un type clinique spécial.

La durée totale de la maladie ne dépasse pas deux ans et quelques mois. Le diagnostic fut celui de leucémie myélogène, mais, est-il dit dans les commentaires, cette leucémie fut « assez anormale d'aspect et d'évolution; la leucémie myélogène resta en effet la plupart du temps *aleucémique*, l'hyperleucocytose bigarrée n'ayant pas été nette que de façon passagère; elle fut d'autre part accompagnée ou compliquée d'anémie pernicieuse aplastique. Toutefois l'anatomie pathologique et l'autopsie montrent que le diagnostic de leucémie myélogène est indiscutable, avec transformation terminale en leucémie aiguë embryonnaire. La transformation totale de la moelle osseuse en tissu leucopoïétique explique d'ailleurs la réalisation de l'anémie pernicieuse par anhématopoïèse ».

Nous retrouvons ici l'anémie hyperchrome avec des globules rouges presque normaux, la discrétion de la leucocytose (25000, puis 68000 avant la radiothérapie. 21000 la veille de la mort) et une formule de réaction myéloïde généralement discrète. Splénomégaly isolée.

Aux points de vue clinique et sanguin ce cas forme transition entre la leucémie myélogène chronique classique et l'odoleucose splénomégaly aiguë dont notre cas personnel est résumé ci-dessus.

L'examen post-mortem renforce cette impression. Les lésions leucosiques sont limitées à deux organes : la moelle et la rate; le foie est indemne (il est seulement dégénéré). Dans la rate on retrouve encore quelques traces de corpuscules de Malpighi et la nappe de cellules pulpaire est, non pas myéloïde, mais embryonnaire. La moelle est celle d'une leucose aiguë.

P. Emile-Weil. La leucémie post-benzolique. *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*; 5 février 1932, pp. 193-198.

Femme de 62 ans, caoutchoutière depuis longtemps. Il y a 15 ans, à l'âge de 47 ans, éruption secondaire syphilitique qui fut traitée à St-Louis par les arsénobenzol; après quelques mois le traitement a cessé et le Wassermann est resté négatif; il l'est encore aujourd'hui. « Laissant de côté la syphilis, nous rendons responsable de la leucémie myélogène l'intoxication benzolique qu'a subie cette femme de façon lente et prolongée. Elle a en effet travaillé *quinze ans* dans un atelier de fabrication de caoutchouc et a respiré journellement des vapeurs de benzine. Cependant elle a pu continuer son métier (pendant treize ans) sans être malade, sans faire d'anémie aiguë ou chronique, sans état hémorragique... ».

Depuis deux ans, fatigue, essoufflement et anémie s'accroissant progressivement. Le début a été marqué par une jaunisse sans cause apparente, sans douleurs hépatiques, après laquelle s'est faite une phlébite de la jambe droite.

Le 13. 11. 1930, malade, pâle, jaunâtre, bouffie de face. Amaigrissement de dix kilos. Foie gros, non déformé, indolore, arrivant à la ligne ombilicale. *Râte très grosse*, arrivant en bas de la ligne ombilicale, ferme, non dure. Aucune adénopathie. Coeur normal, pouls accéléré 110, tension 16-6. Urines et tous appareils normaux; anorexie. Gl. r. 1.080.000, hgl 30, vgl 1,4, ni anisocytose, ni poikilocytose, ni polychromasie, ni hématies nucléées, nulle hémolysine; résistance H d 36, H t 24, Donath et Landsteiner négatifs. — Gl. blancs 25.900 dont o/o : poly 60, myélo neutro 4, lympho 0,2, moyens mono 32, grands mono 2. — Plaquettes 30.000.

Malgré des transfusions sanguines, l'état s'aggrave. Sang. le 25. 11. : Gl. r. 1.200.000, hgl 30, vgl 1,25, gl, blancs 21.600 dont o/o : poly 45, métamyélo 10, myélo neutro 8, promyélo 2; myélo baso 6; lympho 3; mono 12, grands mono 14. — 28. 11. : gl. rouges 1.650.000; gl. blancs 68.000 dont o/o : poly 21, métamyélo 12, myélo neutro 22, myélo baso 1; lympho 10, moyens mono 23, *grands mono* 78; *cellules de Türk* 1; *cellules indifférenciées* 2. Plaquettes 120.000. — Le diagnostic est porté de leucémie myélogène et est commencé la radiothérapie. Après trois séances, nulle amélioration. Le 14. 12 : Gl. rouges 1.400.000, hgl 40, vgl 1,4; gl. blancs 16.200 dont o/o : poly 63, métamyélo 20, myélo neutro 5; myélo baso 1; lympho 1, moyens mono 10. La rate ne diminue pas de volume. Transfusion. — Le 30 Décembre, gl. rouges 1.280.000, hgl 35, vgl 1,4; gl. blancs

7.800 dont o/o : poly 67, myélo neutro 4, éosino 2; moyens mono 20; grands mono 7. — Essai d'hépatothérapie et de 0,65 de novarsenbenzol (mal supporté). — Le 5. 1. 1931, gl. rouges 1.240.000, hgl 40, vgl 1,6; gl. blancs 5.600 dont o/o : poly et métamyélo 81, myélo neutro 1; lympho 9; moyens mono 9.

La malade de plus en plus faible est jaunâtre, s'alimente mal, vomit. Quelques râles aux bases pulmonaires. Oedème des membres inférieurs. Malgré neuf séances de rayons, la râte a augmenté de volume. Le 13. 1. 1931 : gl. rouges 1.060.000, hgl 30, vgl 1,4; gl. blancs 21.208 dont o/o : poly 92, myélo neutro 2, éosino 2; lympho 3, mono 1. — La malade continue à s'affaiblir, vomit tout aliment et meurt le 16 janvier.

Autopsie. — La râte, volumineuse, non déformée, pèse 670 gr; capsule épaissie blanchâtre; consistance normale. Au microscope la râte a perdu sa structure normale : on ne retrouve que quelques traces des corpuscules de Malpighi. On ne voit plus ni cordons, ni sinus. La pulpe est uniformément constituée par une nappe cellulaire, formée de cellules mononucléées du type embryonnaire analogues à celles de la moelle osseuse, de rares myélocytes neutrophiles, de rares mégacaryocytes, entourés d'un reticulum net. — Foie pesant 1650, d'aspect muscade et gras; au microscope, importante dégénérescence graisseuse; nul myélome. — Rein rien de particulier. Nulle adénopathie. Autres organes sans particularité, en particulier de tuberculose. — La moelle osseuse est formée par une nappe continue de cellules occupant les mailles d'un reticulum bien net. Ces cellules sont presque exclusivement des globules blancs; on ne trouve presque pas de globules rouges nucléés ou non. Ces leucocytes sont pour la plupart des grands monos, à gros noyaux vésiculeux, clairs, avec nucléoles, et peu de protoplasma non granuleux coloré par les couleurs basiques. Plus rares sont les myélocytes granuleux neutrophiles, et les éosinophiles sont exceptionnels. Par contre, très grande quantité de mégacaryocytes, très polymorphes d'aspect, de volume et de noyaux.

2. — *Formes adénomégamiques ou à tumeurs lymphoïdes.*

Rentre dans ce groupe le cas de Martland de « leucémie gastro-intestinale sans leucémie sanguine » : nous ne

le connaissons malheureusement que par cette courte analyse (1).

L'observation suivant (2) est, pour l'évolution intermédiaire, entre les hémopathies aiguës et les chroniques.

La femme, âgée de 38 ans, était depuis 15 ans comme caoutchoutière. Sa maladie a été relativement rapide : elle a conduit à la mort en 15 mois. Après une période d'amaigrissement et de fatigue, se produisent des étourdissements, l'anémie devient évidente. Puis, après huit mois d'anémie, apparition d'ecchymoses spontanées. Bientôt adénopathies du cou assez grosses : treizième mois de la maladie, septième mois de l'anémie latente. Mort deux mois plus tard, avec un syndrome de leucose subaiguë.

Dans les deux derniers mois l'anémie modérée était hyperchrome avec hématies nucléées et quelques altérations globulaires. Plaquettes diminuées ; coagulation et rétraction normales, saignement 11 puis 13 minutes et lacet à peine positif. Leucopénie avec formule bigarrée (beaucoup de basophiles relativement neutrophiles diminués 38 puis 20 ; quelques myélocytes), et des hémoblastes (myéloblastes Naegeli) d'abord 6 puis 18 %).

La moelle osseuse est riche en érythroblastes (77 contre 100 gl. blancs) ; neutrophiles nombreux, un certain nombre d'éosinophiles et de basophiles, 15 cellules souches pour 100 cellules blanches : la moelle éveillait l'idée d'une leucose myéloïde à transformation aigue.

Dans la ponction des ganglions, 62 % de cellules très jeunes, la plupart cellules souches un peu évoluées, plus ou moins leucoblastique, lymphoblastique ou endothéloïdes.

L'autopsie montre une râte de 210 grs. homogène et sur l'aorte abdominale quelques ganglions tout rouges (aspect de glandes hémolymphatiques), gros comme des amandes plates ou décortiquées ; masse bosselée, comme une mandarine, de même aspect au siège habituel du thymus. Au microscope, l'architecture splénique est conservée ; congestion cordonale pul-

(1) Alice Hamilton. Benzène poisoning. *Arch. of. pathol.* II 1931, pp. 434-439 et 601-637.

(2) P. Chevallier, Lamotte et Udenstock. Trois cas d'anémoleucoses benzoliques. *Soc. Franç. d'hématologie*, 4 Mai 1942.

paire ; corpuscules de Malpighi conservés. foncés par la présence de nombreux lymphoblastes au centre, présence d'hémo-blastes (myéloblastes Naegeli) et de quelques myélocytes éosinophiles ; sidérose macrophagique. — Les ganglions ont l'architecture générale conservée ; les sinus sont gorgés de globules rouges (d'où l'aspect de glandes hémolymphatiques), mais aucune hématie nucléée ; dans les énormes amas de cellules blanches, très nombreuses cellules jeunes, allant de la cellule souche typique (myéloblaste Naegeli) au lymphoblaste et au lymphocyte très jeune. Hyperplasie réticulo-endothéliale somme, aspect leucosique, mais non de leucose aigue typique.

L'appendice, filiforme, est réduit à un tractus conjonctif dépourvu complètement de lymphocytes. A l'autopsie les frot-tis de moelle donnent l'impression d'une leucose aigue classique.

Ce qui frappe dans cette observation c'est le contraste entre l'aspect « myéloide » du sang et de la moelle pendant la vie, et l'aspect « lymphosique » de la ponction ganglionnaire et des coupes histologiques de la rate et des ganglions. En outre aplasie totale de certains organes, comme l'appendice; et sidérose d'anémie hémolytique atténuée.

3. — *Formes anadénopathiques et asplenomegaliques*

L'observation de Falconer 19333 (1) concerne un malade qui commença par une anémie hyperchrome normo-leucique, puis leucogénique enfin leucémique : leucémie lymphatique nette terminale. L'évolution se fit en deux ans trois quart. Nous ne connaissons ce cas que par des analyses, dont la plus détaillée est celle de Sabrazès et Bideau : il n'est pas question d'adénopathies (I) serait invraisemblable que les auteurs aient omis de les signaler. Si cependant il en était ainsi, l'observation devrait être mise dans le chapitre précédent).

(1) Falconer E. H. Instance of lymphatic leukemia following benzol poisoning. *Ann. J. of. and Sciences* vol. 186, Sept. 1933, pp. 358

Homme de 58 ans, travaillant depuis longtemps dans une usine où il dissout du caoutchouc dans du benzol. Il a été suivi de mai 1924 à sa mort, le 6 février 1927.

En 1924 faiblesse, oppression, maux de tête. — Aggravation de la faiblesse, pâleur. Sang 1.530.000 gl. rouges, hgl. 50, vgl. 1,6 ; globules blancs 8.100, légère lymphocytose ; plaquettes 68.000. — Quelques semaines plus tard, épistaxis ; aggravation des symptômes anémiques.

D'août 1924 au début de 1926, l'anémie augmente, il y a leucopénie légère (3.000, 4.000, 5.000). Puis alors que malgré fer, arsenic et autres remèdes, l'anémie persiste hyperchrome (1,25 environ) et que les plaquettes diminuent (jusqu'à 34.000), les globules blancs augmentent de nombre et la formule devient lymphocytaire. En mars 26, avec 13.200 leucocytes, 0/0 : neutro 37 (36 poly, 1 myélo), éosino 1, lympho 56, mono 6 ; — en mars, avec 108.000 leucocytes, 0 : 0 : neutro 5 (4 poly, 1 myélo), lympho 92, lymphoblastes 3. Plus près encore de la mort, 140.000 leucocytes et 2 neutrophiles seulement 0/0.

L'autopsie montra, outre une broncho-pneumonie et un semis de petites taches purpuriques un peu partout, un foie augmenté de volume, une râte de 290 grs. « L'examen histologique des divers organes hématopoiétiques, y compris la moelle osseuse, révélait partout un tableau classique de leucémie lymphogène (transformation lymphadénoïde) ».

L'odoleucose, l'odolymphose, benzolique à évolution lente est-elle aussi rare qu'il le semble ?

Nous ne le croyons pas.

Nous voyons assez souvent se présenter des sujets qui s'intoxiquent modérément par le benzol depuis de longues années et qui sont atteintes d'anémie torpide.

Certaines guérissent lentement et nous les perdons de vue parce que nous faisons notre possible pour les envoyer vivre loin de tout foyer d'intoxication nouvelle. D'autres traînent longtemps et sont encore le plus souvent perdues de vue.

Elles se sont présentées comme des anémiques simples. Mais est-ce bien sûr ? A priori la guérison même

n'entraîne pas l'exclusion d'une odoleucose, c'est-à-dire d'une prolifération à la limite des leucoses. Un fait nous porte à réserver notre diagnostic jusqu'à plus ample informé : la ponction d'un ganglion normal peut, chez certains de ces malades, avoir une réaction blastique tout à fait anormale et parfois intense, réaction qui éveille l'idée d'une lymphose.

Voici quelques exemples de ces faits d'attente.

D'abord un cas récent de P. Emile-Weil, Perlès et Seror (1) qui nous paraît « sentir » l'odoleucose incipiente.

Femme de 55 ans, plumassière *depuis 40 ans*. Bien qu'inspirant 8 à 10 h. par jour ouvrage des vapeurs benzolées elle n'a jamais été malade. Il y a dix neuf ans, grossesse extra-utérine et hystérectomie. Avant cette période, règles normales. —

Début en août 1939. Aggravation progressive malgré la cessation de travail. Soignée pour insuffisance cardiaque jusqu'au début d'octobre 1939. — 3 octobre 1939. Dyspnée d'effort, fatigue, oedème des jambes, souffles systoliques de pointe et de base, pouls 84, tension 12-6, poumons normaux, foie dépassant de trois travers de doigts les fausses côtes. Râle normale, nulle adénopathie. Urines normales avec de l'urobiline. Grande pâleur jaunâtre. Quelques ecchymoses discrètes aux membres inférieurs.

Sang 2-10-1939 : gl. rouges 1.680.000. hgl. 35, vgl. 1,03, grosses lésions globulaires : anisocytose, mégaloctose, hyperchromie, ovalocytose, schistocytose. Gl. blancs 3.800 dont 0/0 : neutro 21, baso 1, lympho 8, grands lympho 10, monocytes 52,5, monocytes jeunes 2, monocytes riedériformes 2, *monoblastes* 3, plasmocytes 0,5, plaquettes 80.000. Achlorhydrie gastrique après histamine. Ponction sternale : lame pauvre en éléments Hématies nucléés 33 (pronormoblastes 3, normoblastes 22, mégaloblastes (Ehrlich) 8) ; neutrophiles 20 (poly 4, myélo 14, promyélo 2), myélo éosino 2, grands lympho 20, monocytes 2, hémocytoblastes 3, promyéloblastes 14.

Seconde ponction sternale 16 octobre : 60 éléments non granuloux.

(1) P. Emile-Weil, S. Perlès et Seror. Myélose aplasique benzolique chez une plumassière. *Soc. franç. d'hématologie*. 6 Déc. 1939. — *Le Sang XIV. I.* 1940, pp. 50-54.

Transfusion, foie de veau, extrait gastrique, limonade chlorhydrique. Amélioration clinique : disparition des oedèmes, bon appétit, pas de nouvelles ecchymoses ; teint un peu recoloré. — Sang 2 novembre 1939 : gl. rouges 2.110.000, hgl. 40, vgl. 0.95 ; grosses lésions sanguines. Gl. blancs 3.800 dont 0/0 : neutro 24 (poly 16, métamyélo 8), éosino 1, lympho 6, grands lympho 8, monocytes 57, éléments blastiques 4 ; plaquettes 85.000. — Ponction sternale : lame un peu moins pauvre : neutrophiles 11 (poly 4, métamyélo 1, myélo 6), myélo éosino 1, lympho 14, grands lympho 38, monocytes 8, hémocytoblastes 2, hématies nucléées 21 (normo 19, mégalo blastes Ehrlich 2). — Fin novembre 1939, la malade reste toujours anémiée et son poids ne change pas. Elle vient de faire un peu de purpura et une épistaxis. — Sang 27 novembre : Gl. rouges 2.520.000, hgl. 55, vgl. 1.09, grosses lésions globulaires. Gl. blancs 2.000 dont 0/0 : neutro 13 (poly 7, métamyélo 5, myélo 1), lympho 4, grand lympho 53, monocytes 28, plasmocytes 1, monocyte jeune 1, normoblaste 1. — Ponction sternale : lame plus riche et plus myéloïde, cependant très lymphoïde, mais sans éléments jeunes. Normoblastes 28, neutro 9 (poly 1, myélo 8), grands lympho 40, monocyto 17, éléments monocytoides 2, hémocytoblastes 4.

La suite de l'observation n'est pas connue. M. Emile-Weil espérait la guérison.

Voici deux cas, que notre maître le docteur P. Chevallier continue de suivre dans son service et dont en raison de la ponction ganglionnaire, il n'ose considérer comme des anémies simples.

Leva-France, 64 ans, apprêteuse en chaussures depuis 7 ans, vient le 3 février 1942 pour anémie. — Femme de bonne santé générale. Une fille de 26 ans, bien portante.

Depuis plus de 20 ans, elle se sert pour son travail d'une colle spéciale. En août 1941, s'étant servie d'une nouvelle colle, elle éprouva une sensation d'étouffement et un goût de colle dans la bouche. La colle fut changée : la santé redevint meilleure. Cependant, un symptôme, apparu en août, persista : des épistaxis abondantes, toujours par la narine gauche, qui se reproduisaient trois ou quatre fois par semaine. Persiste aussi un tremblement continu de la tête dont le début remonte au commencement de 1941. Il n'y a jamais eu d'anorexie ni de troubles digestifs. — Puis les malaises ont repris (la colle changeait sans

cesse d'aspect et d'odeur). Le 12 décembre 1941 la faiblesse croissante força l'ouvrière à cesser son travail. A ce moment les repas sont suivis de crampes douloureuses dans la région épigastrique ; la digestion cependant reste bonne ; pas de vomissements.

Depuis le début de la guerre (fin 1939) la malade a maigri de 21 kilos ; l'amaigrissement du mois de janvier 42 est de 4 kilos.

En février et mars 42 la malade se plaint de faiblesse, de petits vertiges, de dyspnée d'effort et d'une sensation d'oppression, surtout dans le décubitus. Elle est modérément pâle ; les muqueuses sont à peine décolorées ; varicosités des pommettes. Dentier supérieur et inférieur depuis trois ans ; langue normale. Foie, rate, ganglions, poumons, urines, tube digestif normaux. Coeur un peu hypertrophié, clangor du second bruit, *tension* 21-10. Système nerveux normal ; réflexes tendineux vifs, sensibilité normale. — Wassermann et Kahn négatifs.

Gastroscopie (Dr. Moutier) le 7 Février 42 — estomac normal.

Radiographie thoracique presque normale, cependant léger élargissement du pédicule vasculaire ; aorte descendante visible ; hile droit un peu chargé, c'est-à-dire adénopathies hilaires légères mais multiples, aspect anormalement tacheté de la région claviculaire gauche : c'est peu de choses.

Fin mars, on trouve au cou un ganglion, à la partie moyenne gauche, un ganglion très petit (grain de plomb) qu'on ponctionne ; on ponctionne aussi par la suite un ganglion de l'aîne gros comme un grain de blé. — Le sang a montré une anémie hyperchrome leucopénique avec polynucléose.

La malade est hospitalisée le 19 mars 42. Son état est identique. Elle présente au cou quelques ganglions, anormaux, mais très petits (grains de plomb).

Traitement : tablettes vitaminées et régime carné.

Le 1 avril 42, recolorisation des muqueuses. Troubles subjectifs variés : bouffées de chaleur, angoisse précordiale ; on donne 4 pilules de Méglin par jour. — Le 11-4, la malade se plaint de violentes migraines ; T. 18-8. — Le 19-4, bon état général. Petits signes d'artériosclérose. Urée sanguine 0,40 ; constante d'Ambard 0,084 (sensiblement normal). Le 20-5-42 la malade sort dans un état satisfaisant.

Sang le 17-12-41 (laboratoire Municipal). Gl. rouges 3.430.000 hgl. 80, vgl. 1,17. Globules blancs 3.200 dont neutro 71,5, éosino 2,5, lympho et moyens mono 15,5, grands mono 10,5.

Un nouvel examen le 31-1-42 (laboratoire des Assurances Sociales) montre une amélioration ; mais « on ne peut parler de guérison et la reprise du travail est contre indiquée en raison de danger de rechute grave ».

Le 3-2-42 : Gl. rouges 3.648.000, hgl. 90, vgl. 1,24, augmentation du diamètre moyen, anisocytose modérée avec macronormocytose et quelques rares microcytes, forme et couleur normales. réticulocytes 0,5 %. — Gl. blancs 5.200, dont 0/0 73 neutro (Arneth 2, 31, 47, 19, 1), éosino 3, baso 1, lymphocytes 6, grands lympho 3,5, monocytes 13,5. Rares ombres de Gumprecht. — Plaquettes 204.000, normales. — Coagulation en petits tubes 12 min., rétraction normale, temps de saignement 3 min. 1/2 ; lacet 40 pétéchies. — Sérum d'abondance et de couleur normales. — Groupe sanguin A, sérum B.

Le 23-3-42. Gl. rouges 4.264.000, hgl. 85, vgl. 1, aspect normal réticulocytes 0,5 %. — Globules blancs 4.200 dont 0/0 : neutro 59,5 (Arneth 2, 20, 45, 31, 2), éosino 2,5, lymphocytes 13, grands lympho 10, monocytes 15. — Plaquettes 280.000, normales. — Saignement 2 min., lacet négatif.

Le 18-4-42. Gl. rouges 5.176.000, hgl. 100, vgl. 0,97, aspect normal, réticulocytes 1 0/0. — Plaquettes 224.000. Gl. blancs 3.100 dont 0/0 : neutro 64,5 (Arneth 4, 25, 39, 30, 4), éosino 2, baso 1, lympho 16, grands lympho 7,5, monocytes 9. — Temps de saignement 4 min. 1/2.

Le 8-5-42. Gl. rouges 4.124.000, hgl. 85, vgl. 0,97, normaux. Plaquettes 260.000. Gl. blancs 7.400 dont 0/0 : neutro 55 (Arneth 6, 25, 42, 26, 1), éosino 1,5, baso 0,5 ; lympho 13 ; grands lympho 5, monocytes 25. — Temps de saignement 3 min.

Moelle osseuse le 6-3-42. Neutrophiles 81,5 (dont neutroblastes promyélocyte 4,5, myélocytes 34,5, métamyélocyte 8, poly 34,8), éosinophiles (poly) 1 ; basophiles (poly) 0,5 ; lymphocytes 3,5, grands 6, noyaux libres 3,5 ; hémoblastes 4 (petits et gros) ; plasmazellen 0,5. — Erythroblastes 53,5 pour 100 éléments de la série blanche, dont : normoblastes 50, mégaérythroblastes 3,5.

Si nous ne possédions que ces documents, nous concluerions : benzolisme guéri chez une petite artérioscléreuse légèrement hypertendue.

Mais la ponction ganglionnaire nous porte à faire de grandes réserves.

Ganglion 13-3-42. — Ponction d'un ganglion cervical, gros comme un grain de plomb. Outre les cellules, assez nombreuses, il existe une grande quantité de fibrine et d'albumine étalée ; aucun globule rouge. Une partie de la préparation, celle qui est riche en fibrine, est remplie de cellules altérées, noyaux clairs déformés, qui sont peut-être des monocléaires endothéliaux, mais on ne saurait l'affirmer. L'autre partie de la préparation comprend une grande étendue de cellules bien fixées. Toutes les transitions s'observent entre les différents éléments que nous schématisons en 1) lymphocytes ordinaires, 2) lymphocytes jeunes avec noyau plus clair et cytoplasme basophile mais modérément, 3) lymphocytes jeunes à cytoplasme plus grand ou plus basophile, 4) grands lymphocytes ou monocléaire, à noyau très gros, clair et nuageux, à protoplasma assez abondant soit clair soit moyennement basophile, 5) des hémoblastes typiques (myéloblastes Naegeli), de taille moyenne, dont le noyau rond est très clair, un peu nuageux ou, s'il est mieux fixé, discrètement réticulé, et dont le cytoplasme forme un mince anneau bleu foncé ; ces éléments sont abondants, 6) enfin de rares grandes cellules à noyau vésiculeux et à vaste protoplasme mal coloré, émietté, et contenant parfois quelques granulations bleues. En somme, l'impression est celle d'une réaction génétique vive.

Mad. B... Andréa, 43 ans (1942), travaillait depuis 6 ans dans une usine de caoutchouc où l'on emploie une colle au benzol, lorsque vers février 1941, elle a commencé de ressentir une grande faiblesse et a maigri ; plusieurs lipothymies ; bientôt palpitations cardiaques et fréquentes céphalées très violentes. Arrêt du travail le 24 Juillet 1941 : elle était pZle et on lui a donné des extraits de foie (hépatrol), d'abord quatre ampoules de 2 cmc. en injection et trois ampoules buvables, puis une ampoule injectable et trois buvables. Aucune amélioration. Il n'y a jamais eu d'hémorragies.

Le 12 mai 1942, décoloration de la peau et des muqueuses, léger subictère diffus avec urines assez foncées, contenant de l'urobiline, fatigue extrême, foie et râte normaux, aucune adénopathie, souffle systolique prés sus apexien, tension artérielle au Pachon, poumons normaux, cheveux tout blancs depuis 4 ans, édentation presque complète de la machoire supérieure de-

puis un assez grand nombre d'années ; système nerveux normal. Température normale. Enbompment bon.

Sang 13-5-42. — Gl. rouges 276.000, hgl. 55, vgl. 1, anisocytose moyenne, poikilocytose, anisochromie ; reticulocytes 0,5 0/0, *hématies nucléées (normo)* 2,5 pour 100 gl. blancs. — Gl. blancs 1.800 dont 0/0 : 28,5 *neutro* (Arneth 7, 19, 35, 11, 3), éosino 2, 5, baso 1,5, lympho 24, grands lympho 5,5 monocytes 37, 5, plasmazelle lymphoblastique 0,5. — Plaquettes -36.000, beaucoup de grande taille et sans granulations. Coagulation en petits tubes 7 min., rétractilité excellente ; *temps de saignement* 25 min. ; lacet négatif, sérum abondant très pâle. — Wassermann, etc. négatifs.

Moelle osseuse sternale, même date : riche. Très grande richesse en érythroblastes (104,5 pour 100 cellules blanches) dont 8,5 mégaérythroblastes et 96 normoblastes. Nombreuses ombres de Gumprecht (31 pour 100 gl. blancs). Cellules blanches 0/0 : neutrophiles 46 (neutroblastes=promyélocyte 2,5, myélo 26, métamyélo 2,5, poly 15), éosino 1 (myélo), lymphocytes 18,5 grands lympho 10. monocytes 0,5, noyaux libres 19, hémoblastes (myéloblastes Naegeli) 5 : (de grande taille 2,5, de petite taille 2,5).

Ponction d'un ganglion inguinal gros comme un grain de blé, même date. Lame de richesse moyenne. Nombre assez important de globules rouges ; polynucléaires neutrophiles en petit nombre, cependant en quantité très supérieure à celle que justifieraient les globules rouges. Lymphocytes nombreux, le plus souvent avec un croissant de cytoplasma peu basophile. On remarque surtout : quelques grandes cellules à noyau énorme très finement réticulé et cependant assez foncé, sans nucléoles visibles, et à cytoplasme en très mince couronne très basophile réunie au noyau par une ébauche de halo clair. C'est un hémoblaste du type décrit par les classiques (Naegeli) comme lymphoblaste. Un petit nombre de cellules presque identiques ; le cytoplasme est moins fortement basophile et même ne l'est plus du tout.

Des cellules à noyau rouge clair, bien net, et à cytoplasme excentrique, net (rareté des noyaux libres), presque incolore ou éosinophile. Toutes les transitions se voient entre ces cellules et les grands lymphoblastes. En somme réaction lymphocytaire, faiblement, mais très nettement, blastique.

L'aspect subictérique s'est rapidement amélioré par le repos

(la malade venait de province) et une nourriture carnée abondante, régime auquel on ajoute, après quelques jours, 6 grammes par jour d'oxyde hydraté de fer. Le temps de saignement repris à trois reprises du 19 au 26-5, a toujours été de 5 min. 1/2.

Le problème est loin d'être résolu : il est posé.

ADDENDUM :

L'erythromyelose benzolique.

Dans ce mémoire nous ne nous sommes occupés que de globules blancs, des leucoses et de leurs parents. Mais l'action excitante peut s'exercer aussi avec prédilection sur la série rouge.

Dès 1907, Langlois et Desbouis (1) on vu que l'inhalation de benzol provoque chez les animaux une polyglobulie rouge intense mais passagère. La même année Pajaud (2), dans sa thèse de Lyon, signalait que l'anémie expérimentale s'accompagnait parfois d'hématies nucléées dans le sang.

Cette présence d'hématies nucléées n'est pas rare dans les syndromes subaigus ou prolongés, en particulier dans les leucomyéloses ou les odoleucoses. Non exceptionnelle non plus est la transformation myéloïde de la rate avec hématies nucléées. Parfois, comme dans des observations que nous venons de signaler la multiplication des érythroblastes médullaires est considérable et le nombre des cellules rouges nucléées peut dépasser le nombre des cellules blanches (ch. femme Boil.).

Martland (3) a vu deux benzoliques morts apparem-

(1) Langlois et Desbouis. L'action des vapeurs de benzol sur le sang. *Hygiène gén. et appliq.* 1907, p. 149. — Action des vapeurs hydrocarburées sur le sang. *J. de physiol. et de path. gén.* IX, 2. 15 mars 1907, p. 253.

(2) Pajaud. Contribution à l'étude pharmaceutique et toxicologique des benzines; leur action sur les rapports réciproques des éléments du sang et sur divers organes. *Th. Bordeaux* 1907. Exp. faites avec Sabrazès et publiées aussi par : Sabrazès, Muratet et Pajaud. Sur la toxicité expérimentale des benzines et sur les modifications qu'elles impriment à l'état du sang chez le cobaye, le lapin et le chien. *Soc. Linnéenne de Bordeaux*, 1907.

(3) Martland in Alice Hamilton. Benzène (benzol) Poisoning. *Arch. of. pathol.* 11. 1931, pp. 434-439 et 601-637.

(4) E. A. Gall. Benzène Poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis. *Arch. Of. pathol.* XXV. Mars, 1938, p. 315.

ment d'anémie aplasique avec leucopénie chez qui l'autopsie montra une érythroblastose intense de la moelle osseuse. — Sous le titre d'intoxication benzolique avec curieuse hématopoïèse extramédullaire. Gall a publié l'observation d'un benzolique atteint d'anémie aplasique avec leucopénie, thrombopénie et macrocytose qui mourut d'hémorragie intestinale. La moelle osseuse présentait des signes d'activité intense et la rate une érythropoïèse métaplasique massive; le foie était du même type, mais à un moindre degré.

II. — LE POINT DE VUE CAUSAL.

Le titre même de ce mémoire suppose la question résolue. En réalité elle prête à discussions.

I. — DISCUSSION DE LA COINCIDENCE.

Les faits cliniques.-

La rareté des leucoses benzoliques. Parmi les ouvriers qui manient le benzol, la leucose est exceptionnelle. Et lorsque l'on ne retient que les ouvriers intoxiqués par le benzol, la leucose apparaît encore très rare. — A vrai dire cette proposition est inexacte si l'on pose le problème de façon exacte : nous avons vu qu'au lieu de parler de leucose bien caractérisée il convient de considérer les proliférations anormales embryonnaires et que celles-ci sont beaucoup plus fréquentes que ne l'ont dit les classiques.

Le retard du début. Rarissime est la leucose ou l'odoleucose qui survient comme intoxication primaire peu après le début d'un travail qui expose aux vapeurs de benzol. Presque tous les cas — il suffit de les lire pour s'en assurer, et le fait est très important — concernent des ouvriers qui travaillaient dans une atmosphère toxique, faiblement toxique d'ailleurs, car faiblement benzolée, depuis de longues années, dix à quinze ans en général, parfois bien davantage. Fait remarquable encore, ces ouvriers affirment presque tous que jusqu'au commencement de l'affection actuelle, ils n'ont jamais été incommodés : ils ne furent jamais de « petits benzoliques ». En somme, pour admettre l'origine benzolique, il faut admettre une intoxication chronique minime très lente, et une très longue période de latence.

La brusquerie du début et sa marche inexorable. Le début n'est pas subit et dramatique, mais c'est en pleine santé, sans cause apparente, tout à fait comme une infection surajoutée, que commence la maladie. — Et une fois qu'elle est constituée, rien ne sert plus de soustraire le patient au benzol; l'affection continue son évolution, comme si elle dépendait, non plus du benzol mais d'un facteur nouveau.

Ainsi, de prime abord, rien ne s'oppose à cette opinion: que les dites leucoses benzoliques ne sont en réalité que des leucoses contractées incidentellement et sans rapport avec le benzol.

La forme spéciale que revêtent ces hémopathies benzoliques est-elle un obstacle à pareille hypothèse ? — Non. Car sont aujourd'hui bien connues les variétés des leucoses spontanées qui par leur minimisation clinique, sanguine et même anatomique, se superposent aux formes particulières habituelles au dites leucoses benzoliques.

A vrai dire cet argument est peut être moins important qu'il ne paraît. Car c'est tout récemment que l'attention a été attirée sur les leucoses toxiques et il est possible que certaines observations de leucoses anormales spontanées seraient entrées dans ce cadre si l'enquête étiologique avait été plus poussée.

Cependant il reste que *les dites leucoses benzoliques se relient par toutes les transitions aux hémopathies benzoliques du type pur et classique.* Il reste aussi que les syndromes qui nous occupent ne sont pas très fréquents et qu'ils sont beaucoup moins rares chez les ouvriers du benzol que chez les autres sujets.

Ainsi, même si l'on rejette quelques cas douteux, qui ont peut être été publiés à tort comme leucose benzolique, il reste l'impression très nette que le benzol est en cause. Mais ce n'est qu'une impression.

Les faits expérimentaux.-

Les cas humains seraient sans doute incapables d'entraîner une conviction parfaite si l'expérimentation n'était venue démontrer l'action génétiquement excitante du benzol.

Le premier auteur qui a signalé ce fait est, à notre connaissance, Sabrazès (1) avec ses élèves Muratet et Pajaud. Lorsqu'on expose des cobayes à des vapeurs de benzine, on découvre, avec une grande fréquence, une réaction érythroblastique et leucoblastique de la moelle osseuse.

Cà et là les mêmes faits sont incidemment signalés. Cependant que quelques auteurs avec Lehemans (1912) concluent qu'à petites doses le benzol est inoffensif (2).

La démonstration complète que le benzol peut faire des leucoses et des tumeurs malignes a été donnée par Lignac, de Leyde, de 1928 à 1933 (3).

Dans une première série d'expériences, il injecta trois fois par semaine à 26 souris 3 millimètres cubes de benzol les petits animaux moururent d'atrophie des organes; chez deux (8 p. 100) fut découverte, avec une diminution

(1) Sabrazès, Muratet et Pajaud. Sur la toxicité expérimentale des benzines et sur les modifications qu'elles impriment à l'état du sang chez le cobaye, le lapin et le chien. *Soc. linnéenne de Bordeaux* 1907., in Pajaud Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique des benzines; leur action sur les rapports réciproques des éléments du sang et sur divers organes. *Thèse Bordeaux* 1907.

(2) Leheman. *Arch. f. Hygiène* 1912. Cet auteur eut l'idée de reprendre les expériences de Selling qui venaient d'être publiées et d'essayer les petites doses. A des chats et des lapins il fit inhaler des vapeurs de benzol, de toluène et de xylol. Il ne trouva aucune altération notable et conclut qu'à doses faibles le benzène est sans action sur les globules blancs.

(3) Lignac, Blastomartige Erkrankung der weissen Mäns, durch chronische Benzolvergiftung und ihre Beziehung zur Leukämie. *Krankheitsforschung VI*, april 1938, p. 97-130. — Die Benzol-leukämie bei Menschen und weissen Mäusen. *Klin. Woch. XII*. 21. Jan, 1933, 109 - 110.

du tissu lymphoïde une hyperplasie folliculaire de la rate.

Une seconde série d'expérience porta sur 54 souris, de l'un et l'autre sexe (le sexe n'a pas eu d'influence sur les résultats). Ces souris reçurent de très petites doses : un millimètre cube de benzol (non purifié de son hiophène) dans 1/10 de centimètre cube d'huile d'olives, en injection sous cutanée, une fois par semaine; lorsque la santé paraissait fléchir, les injections étaient suspendues, elles étaient reprises après le rétablissement. *Ainsi les souris se trouvaient placées dans les conditions d'ouvriers travaillant dans un milieu faiblement benzolé et le supportant bien.* Moururent cependant en cours de traitement 21 animaux dont 12 sans cause apparente (mais la rate et les organes lymphoïde étaient atrophiés) et 9 avec une septicémie (1 esang dufoie, de la rate, du coeur furent ensemencés chez toutes les souris).

Chez trente trois souris les injections furent interrompues après dix sept à vingt et une (4 à 11 mois). Vingt-trois restèrent normales. Dix, soit un pourcentage considérable, présentèrent une hyperplasie lympho-sanguine.

Lignac les distingue, quelque peu artificiellement, en leucémiques et non leucémiques.

2 *non leucémiques* (un mâle et une femelle) : forte hypertrophie splénique, hyperplasie lymphoïde avec foyers multiples dans tous les organes.

8 *leucémiques* (3 femelles et 5 mâles), l'une mourrut une semaine après la 17^e injection et ne vécut que quatre mois; les autres vécurent 6 à 10 mois depuis le début de l'expérience et moururent après un à trois mois après sa fin : la maladie se précisa et continua d'évoluer *après la suppression des injections*. Ces huit cas se décomposent ainsi :

Trois mortes d'asphyxie par *tumeur lymphoblastique du médiastin* une tumeur lymphoblastique avec *leucémie* à lymphoblaste; deux « lymphoblastomes infiltrants aleucémiques », tumeurs lymphosarcomateuses, sans leucémie, avec foyer mesentérique.

Deux mortes de *leucose à prédominance de mastzellen* : rate, foie, moelle osseuse, reins, poumons étaient infiltrés de mastzellen, les ganglions beaucoup moins :
une *aleucémique*,
une *leucémique*.

trois mortes de *leucose myélogène* :
deux *aleucémiques*,
une *leucémique* : tableau d'une leucémie myéloïde avec myélémie et forte éosinophilie (sans parasitose).

Si nous résumons autrement ces résultats, nous voyons :

3 leucémies, une à lymphoblastes (avec tumeur), une à mastzellen, une à bigarrée ou myéloïde;
5 cryptoleucoses ou leucoses aleucémiques (7 avec les deux cas, plus bénins, exclus par Lignac du groupe des leucémies).

Et encore :

5 myéloses dont 2 leucémiques et 3 aleucémiques. Sur ces cinq myéloses, trois sont classiques du type myélogène (2 aleucémiques, 1 leucémique) et deux atypiques (à mastzellen (une leucémique et une aleucémique) ;

5 lymphoses, dont 2 relativement bénignes et aleucosiques, et 3 tumorales, dont une leucémique.

Ces très remarquables expériences mériteraient d'être reprises, variées dans leur technique (par ex. comme le proposent Sabrazès et Bideau, en faisant inhaler les vapeurs

les caractères anatomiques et biologiques des tissus leucosiques et tumoraux (1).

Une conclusion s'impose : *le rôle du benzol est indiscutable*. C'est bien lui qui déclanche la prolifération de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde.

L'expérimentation, même, reproduit un fait qui pouvait conduire à mettre en doute l'action leucogène du benzol : l'existence d'une période de tolérance du benzol avant l'éclosion des accidents graves. Assurément cette période de tolérance est beaucoup plus courte chez les souris, où elle se chiffre par mois, que chez l'homme, où elle est d'années. Mais elle existe avec une netteté parfaite. Pour que se produisent les néoformations il faut que pendant un temps assez long le sujet paraisse supporter le benzol sans

(1) Plus récemment des leucémies ont été obtenues par injection de benzopyrène dissous dans l'huile ou dans le benzol (de Gennaro et di Grazia). (Le benzopyrrole est un produit de désintégration de l'organisme (indole) et se trouve parmi les dérivés de la houille; il associe un noyau pyrrol à un noyau benzol).

E. Storti et R. Storti ont, par injections intramédullaires à des rats, obtenu des anémies érythroblastiques, des leucocytoses avec neutrocytoses et parfois les deux procédés; toujours y eut en circulation quelques cellules blanches immaturées; l'autopsie montrait une hyperplasie médulaire et une splénomégalie myéloïde. En applications goutte à goutte sur la région lombosacrée de rats blancs, de Gennaro et di Grazia ont vu l'apparition d'un cancer spinocellulaire être suivie de leucémie; chez un animal, lymphadénose leucémique; chez un autre myélo-adénose leucémique. En injections huileuses sous-cutanées, de Gaetani et Lanza ont vu un rat albinos être atteint, puis guérir d'une grosse tumeur endothéliomateuse; six mois plus tard, myélose leucémique typique.

A. Storti et R. Storti, *Variazioni ematiche e tissulari tipo leucemico ed eritremico da inizioni intramidollari di 1. 2. benzo pirène*. *Arch. p. 1. Scienze med.* LXIV août 1937, pp. 221-232. G. Dessy, *Modificazioni ematologiche in seguito ad iniezioni intramidollari di catrame e di idrocarburi cancerogeni* (contributo allo studio delle leucémie sperimentali). *Minerva medica* 1937, pp. 3â9-363. — A. de Gennaro et A. di Grazia, *Sull'insorgenza di leucémie in topi trattati con idrocarburi policiclici oncogeni*. *Haematologica* XVIII p. 707. — G. de Gaetani et Q. Lanza, *Mielosi leucemica in topo albino trattato con 1. 2. benzopirène*. *Soc. Med. chir. Catania* 1937, p. 354 - 363.

aucun dommage, ou que, s'il présente des alertes d'intoxication, il se mette à l'abri du poison et ne revienne à son contact qu'après un rétablissement complet de sa santé. La leucose et l'odoleucose sont déterminées par des doses faibles, apparemment incapables de produire des accidents sérieux, mais introduites dans l'organisme pendant un temps assez long.

« Ce sont, dit Dubroux, les petites doses répétées qui finalement provoquent des leucémies... Nous pouvons définir les petites doses comme étant des doses faibles n'entraînant aucun symptôme d'intoxication; toutefois, si un trouble est accusé par le sujet soumis à cette intoxication la cessation immédiate de l'absorption toxique, momentanée d'abord, totale plus tard, permet néanmoins de considérer le sujet comme subissant ou ayant subi l'intoxication par petites doses ».

Si des « petites doses », si des intoxications *inapparentes*, ou tout au moins intermittentes et légères, sont nécessaires à l'établissement d'une leucose, au sens le plus large du mot la quantité de benzol absorbée doit cependant être assez grande pour qu'un certain nombre de sujets présentent un empoisonnement classique : la plus grande partie des souris de Lignac sont mortes de cachexie avec atrophie de la rate et des organes, compliquée ou non de septicémie. Ici comme en clinique, ce sont les sujets qui résistaient au toxique, les plus résistants apparemment, qui ont été à longue échéance inexcrablement touchés. Je me souviendrai toujours de ce petit artisan en imperméables, nous a dit notre maître le Docteur P. Chevalier, qui répétait dans son agonie : « Mais ce ne peut être le benzol, depuis trente ans que je m'en sers, je n'ai jamais été vraiment incommodé ! ».

Un autre fait allie l'expérimentation et la clinique : l'évolution du processus néoplasique alors que le patient est complètement soustrait au benzol. En l'état actuel de

nos connaissances ont peut discuter indéfiniment si l'activation anormale des mitoses dépend, ou non, de la persistance d'une trace de benzol dans l'intimité des noyaux. Peu importe au point de vue pratique : soustraire le patient au poison n'empêche pas l'évolution maligne.

Lignac, comme les cliniciens, attache sans doute trop d'importance à la malignité démontrée par la mort. L'expérimentation comme l'observation humaine ne permettent pas de séparer les cas létaux de ceux qui sont compatibles avec une longue survie et peut être avec la guérison, avec ces cas que Lignac appelle les hyperplasies lymphoïdes disséminés. On remarquera seulement qu'ils ne représentent que les deux dixièmes des proliférations provoquées par le savant hollandais.

Les souris peuvent faire des tumeurs, assez grosses pour les étouffer, les hommes n'en font pas. Est-ce bien sûr ? L'origine benzolique de certains lymphadenomes ou lymphosarcomes n'est peut être que passée inaperçue jusqu'ici.

Quant aux « prédispositions » à telle intensité d'empoisonnement et à telle forme de manifestation toxique plutôt qu'à telle autre, l'expérimentation la constate comme la clinique, et jusqu'ici les explications qu'on en a donné (état lymphatique, etc.) ne sont en réalité que des aveux d'ignorance.

Quoiqu'il en soit la responsabilité du benzol ne saurait être mise en doute.

2. — DISCUSSION D'UNE ACTION INDIRECTE DU BENZOL.

Malgré tout, la rareté, le retard des processus prolifératifs, laisse un doute dans l'esprit, et l'on se demande si le benzol, dont le rôle est certain, n'agirait pas autrement que par lui-même, mais en favorisant un principe pathogène très différent de lui.

Le benzol en effet favorise les infections par l'anémie et par les autres altérations organiques qu'il provoque.

Depuis Wintermitz et Hirschfelder (1933) (1), et White et Gamon (1914) (2), on sait que lapins et cobayes sont beaucoup résistants à la pneumonie expérimentale et à la tuberculose s'ils ont été benzolés. Les recherches de Rusk (3) et d'Hektoen (4) ont démontré combien le toxique entrave la production des anticorps. De nombreux travaux ont confirmé ces données.

Personne ne peut mettre en doute que les hommes comme les animaux intoxiqués par le benzol s'infectent avec une grande facilité. Des auteurs même, comme Merklen qui parlent d'anémie benzolostreptococcique, mettent le benzol au premier plan et ne considèrent la streptococcie que comme le coup de grâce. Il en est de même des infections pulmonaires si souvent manifestes à l'autopsie.

Si l'on invoque une infection, il est nécessaire d'abandonner l'hypothèse d'une infection du type classique et de penser à un des virus extrêmement petits qui sont les agents pathogènes des leucoses infectieuses que nous connaissons.

Ces ultra virus peuvent pénétrer après coup dans l'organisme. Mais il semble que très souvent ils y soient tapis, tout à fait silencieux jusqu'à ce qu'un incident, un choc, viennent les tirer de leur torpeur et les rendre pathogènes, non par lui-même, mais en activant un principe pathogène très différent de lui. C'est le procédé bien connu que M. Milian appelle le *biotropisme* et dont il a eu le mérite de montrer la fréquence et l'importance en médecine.

L'exemple de l'herpès est classique. Non seulement il peut récidiver à intervalles réguliers sans cause ou sous l'influence d'une perturbation bénigne, comme celle des règles, mais encore il est fréquent que, chez des sujets qui

(1) Wintermitz et Hirschfelder. Studies upon experimental pneumonia in rabbits. *J. of. medicine* XVII, p. 657, 1913. — (2) White et Gamon. *Transact. of. Assoc. of. Amer. Physic.* XLX, p. 332, 1914. (3) Rusk: Studies on the locus of antibody formation, II. The effect. of benzolintoxication and consequent leucopenia on the formation of hemolysins and précipitatives. *Univ. Calif. Public. Pathology* II, p. 1139, 1914. (4) L. Hektoen. The effect of benzène, of the production of antibodies. *J. of. infec. diseases* XIX, p. 69, 1916.

n'en ont jamais présenté l'éruption apparaisse, intense et floride, à l'occasion de certaines maladies infectieuses ou de certains chocs. N'a-t-on pas décrit des herpès pneumococciques, gonococciques ou autres jusqu'au jour où l'expérimentation a démontré l'unité de l'herpès et l'existence d'un agent pathogène spécial.

Peu importe que le déclancheur agisse en suractivant l'agent pathogène, comme le pense M. Milian, ou en affaiblissant l'organisme ! Le résultat est le même : une maladie qui éclot, dont la cause apparente n'est pas la cause réelle, celle-ci étant un virus tapi dans l'organisme.

L'esprit serait parfaitement satisfait que le benzol animât ainsi une infection hémoblastique latente. Cette hypothèse expliquerait presque tout.

Mais, dira-t-on, il y a les expériences de Lignac. Il nous dit que sur son élevage de 1500 souris, nulle n'est devenue cancéreuse et que, seules des benzolées ont fait des hémoblastoses. Il s'est ainsi mis autant que possible à l'abri des critiques ! Oui, mais il n'en reste pas moins que l'espèce souris est prédisposée au cancer.

Et l'on connaît l'histoire des rats splénectomisés.

Pendant des années l'anémie de ces animaux a été donnée comme une preuve irréfutable de l'action considérable de la rate sur le sang. Un jour on s'aperçut que l'ablation de cet organe ne faisait que favoriser une infection latente, la bartonellose murine.

Est-ce parce qu'ils vivent en grande partie d'ordures ? les souris et les rats renferment un grand nombre de virus latents. Inoculant un jour, par exemple, un vaccin anti-malaria, Mollaret obtint chez une femme, une méningo-nevrite intense, qui guérit ; le vaccin était fabriqué avec des cerveaux de souris et il fut prouvé plus tard que M. Mollaret avait eu raison d'incriminer un virus spécial contenu dans la bouillie d'encéphale.

On sait aussi que les anémies, quelle qu'en soit la cause, favorisent les infections leucosiques.

Storti et Zaietta (1) ont montré l'influence de l'anémie expérimentale sur la fréquence et l'évolution des leucoses infectueuses. Ils ont opéré avec la leucose transmissible des poules et provoqué des anémies aiguës ou chroniques par saignée et par hémolyse.

L'inoculation d'animaux neufs reproduit plus souvent la leucose chez les anémiés que les normaux ; la leucose des animaux anémiés a une inoculation plus courte et une évolution plus rapide que celle des animaux non anémiés ; le tableau hématologique est aussi plus aigu et plus polymorphe. Si l'on anémie des animaux déjà leucosiques, cette anémie donne un coup de fouet à la leucose et peut rendre aigu un processus chronique.

Afin de s'assurer si la leucose dite benzolique peut évoluer indépendamment de tout benzol et de toute anémie, il eut été intéressant de s'acharner à transmettre en série d'animaux sains les leucoses et les lymphosarcomes des souris benzolés. Ce sera sans doute l'oeuvre de l'avenir.

Le plus grand argument contre la thèse du biotropisme est que le benzol fait aussi bien des leucoses que des anémies aplasiques, et qu'entre ces syndromes, apparemment opposés, existent des faits de passage si évidents que la classification de certains cas en devient discutable. Si l'on concluait à une infection surajoutée, il faudrait admettre que certaines des anémies benzoliques sont elles-mêmes dues à cette infection. A vrai dire, rien ne s'y oppose : on sait, par exemple, les formes si variées de la leucose des poules.

(1) Monneret. Un cas d'empoisonnement par la benzine. *Arch. gén. de méd.* II. 1858, p. 291. — Guyot, Intoxication par la benzine. *Soc. méd. des hôp. de Paris.* 1861. (2) Santesson. L'intoxication par la benzine. *Arch. f. Hyg.* XXI, p. 336, 1897. — (3) Selling. Benzol als Leukotoxin. *Beit. Sur patholog. Anat.* LI p. 576. 1911. Et : Benzol as a leucotoxin. *John Hopkins Hospital Reports. Monograph. New Series* n° 2, 1913.

Ainsi, en l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas impossible d'admettre que le benzol est un déclancheur, et non une cause efficiente directe.

3.— LE BENZOL POISON DES NOYAUX CELLULAIRES

Découvert par Faraday en 1825 dans le produit de distillation de la houille, le benzène (plus ou moins impur, ou benzol), ne commença d'être utilisé qu'après les travaux de Leigh (1842) et de Mansfield (1845) qui mirent au point des procédés d'extraction à partir des huiles légères de houille. Très vite les médecins s'en emparèrent comme anesthésique (Simpson, d'Edimbourg, 1848) ; essai malheureux qui suscita les premiers travaux sur la toxicité du produit. Mais il s'agissait que de la toxicité immédiate... Quelques cas d'empoisonnement sont rapportés (Monneret, 1858. Guyot, 1861) (1). L'industrie du caoutchouc se répand et, avec elle, l'usage de cet admirable solvant qu'est le benzol. A Stockolm, Santesson (2) voit mourir quatre sur neuf ouvriers en caoutchouc : purpura hémorragique avec anémie et leucopémie ; par injection ou en enveloppement imprégnés de benzène ou de benzol, il reproduit la maladie mortelle chez le lapin (1897).

En 1910, avec John Hopkins Hospital de Baltimore, Barker observe le même syndrome clinique d'anémie avec purpura et leucopénie (sauf un cas, qui guérit, où l'on compta 44.000 globules blancs) chez des adolescents d'une usine de conserves qui maniaient une colle de caoutchouc. Barker inspira à Selling (3) ses expériences justement célèbres, qui consacraient le benzol comme violent poison des éléments du sang. De nombreuses recherches ont suivi. Sont classiques, en France, celles de M. Lévy-Bruhl avec Launay et avec M. Faure Beaulieu (2).

(1) M. Faure-Beaulieu et M. Lévy-Bruhl. Les altérations sangui-

Parmi les derniers travaux il convient de citer ceux de Dustin (2) qui rattache le benzol au groupe des poisons qu'il appelle caryoclasiques dont il poursuit l'étude depuis une dizaine d'années.

La caractéristique d'un poison caryoclasique c'est de se fixer sur le noyau (caryophilie) plus que sur le cytoplasme et de produire une dissolution de la chromatine. Les noyaux sont d'autant plus sensibles qu'ils sont plus vieux, plus fonctionnellement différenciés et plus génétiquement actifs. Suivant son intensité, l'intoxication touche d'abord les éléments séniles, puis les cellules hautement spécialisées dans un labeur de sécrétion et celles qui sont en voie de reproduction. Elle les massacre ou, par une agression moindre, se contente de les mutiler, de les rendre impotentes ou stériles.

Chaque poison caryoclasique a des affinités particulières pour certains noyaux de préférence à d'autres. Le benzol n'est pas qu'un poison du sang, mais il le lèse avec prédilection. Dans le sang il choisit de préférence les leucocytes et les plus différenciés des leucocytes, c'est-à-dire, les neutrophiles; dans les organes hématopoïétiques il s'attaque surtout aux cellules mères indifférenciées et à la lignée granulocytaire. C'est par excellence un poison de la moelle osseuse, qu'il détruit.

Par rapport à cette intense action sur la moelle, celle qui s'exerce sur les organes lymphoïdes a paru accessoire et presque négligeable. N'a-t-on même pas dit que l'image histologique réalisée par le benzol était l'inverse de celle que fait cet autre poison caryoclasique, que sont les radiations (lesquelles détruisent intensément les lymphocytes, les cellules jeunes des centres plus que ceux de la pé-

nes dans l'intoxication benzénique. *Ann. de méd.* XV N° 2, Février 1924, p. 98. — (2) Dustin. Remarques sur les effets caryoclasiques du benzol. *Soc. belge de biologie*, 27 Juin 1931. *C. R. Soc. de biol.* CVIII p. 1567.

riphérie, alors que les thymocytes de l'écorce sont plus atteints que ceux de Brandino, de Simond et Jones, de Kohner, de Voronoff, Dustin et Lanin ont montré en 1931 que l'action caryoclasique du benzol est très intense sur les centres clairs des ganglions, la pulpe blanche de la rate, les plaques de Peyer et la corticale thymique.

C'est dans les empoisonnements aigus, et au maximum s'ils sont massifs, que l'organisme est tout secoué par la rafale de destruction. Pour les procédés modérés et persistants, le toxique devient fragilisant et surtout stérilisant : lésant les cellules-mères il produit l'agenèse, l'anhématopoïèse.

C'est la fragilisation et l'anhématopoïèse qui ont surtout retenu l'attention jusqu'à ces derniers temps : l'anémie aplasique, qui est le syndrome benzolique par excellence, est *défini*, depuis Hayem, comme essentiellement une anémie par anhématopoïèse.

Cependant la loi générale est que tout poison qui, à certaine dose, détruit, excite à plus faible dose. Les poisons caryoclasiques n'échappent pas à cette loi. Ils en sont même la plus éclatante démonstration. Et l'on sait, par exemple, employée les rayons à dose excitante; on connaît bien les néoformations bénignes et malignes qu'ils produisent, le cancer des rayons X et du radium.

Il en est de même pour le benzol. Tout au début de l'intoxication il détermine une hyperactivité fugace des organes formateurs, et à plus longue échéance, il possède un pouvoir *fécondant, néoformateur*.

Au début ce pouvoir fécondant, néoformateur fut confondu avec la régénération post-toxique. Selling avait montré que, si, après un temps non très long, on cesse de donner du benzol, la réparation commence du troisième au dixième jour et qu'en dix à vingt jours. Il signalait en particulier que, dans la rate le procédé régénératif se tra-

duisait par une transformation myéloïde de l'organe.

Ces faits furent confirmés par Pappenheim, Masatoshi Tahara, Hultgren et d'autres. On peut les résumer ainsi : une intoxication très faible, même prolongée, provoque une persistance de la polynucléose neutrophile initiale ou un retour à la neutrophilie normale, avec, ou non, suivant les cas, anémie légère et thrombopénie légère ; — une intoxication assez forte ou prolongée pour produire leucopénie, neutropénie, thrombopénie avec anémie peut se terminer une prolifération myéloïde exagérée.

Lorsque, par la suite, à l'autopsie d'animaux ou d'hommes morts d'hémopathie benzolique à type plus ou moins complet d'anémie aplasique ou d'aleucie hémorragique, on trouvait des hyperplasies médullaires ou lymphoïdes, on était tenté de les expliquer par un effort de régénération qui aurait sauvé l'être s'il avait été plus intense, si l'intoxication lui avait donné le temps de porter ses fruits.

Les premiers cas de leucose benzolique surprisent. Puis on accepta d'en faire un procédé spécial, quasi opposé au procédé normal.

Aujourd'hui il convient de fondre étroitement les deux procédés.

Tous deux sont le résultat direct de l'action du poison : la fécondation et la néoformation sont aussi *toxiques* que la destruction et la stérilisation. Comme la lignée granulocytaire et la moelle osseuse sont plus sensibles au poison que les formations lymphoïdes, l'action supprimante prédomine sur la moelle, l'action exagérante sur le tissu lymphoïde.

Pour une dose convenable de benzol, myélophtisie et lymphoblastose peuvent se trouver associées. Tous les aspects et toutes les coexistences sont possibles.

Le fait à retenir est que l'anhémoïèse est aussi maligne que l'hypérhémoïèse, et l'hypérhémoïèse aussi

maligne que l'anémopoièse. — C'est ensemble que souvent elles tuent. Chacun d'elle peut tuer seule; ou associée seulement à un faible degré de l'autre. — Ni l'une ni l'autre ne tue à tout coup. Il faut qu'elle soit d'une certaine intensité ou qu'elle soit aggravée par l'autre. Je crois avoir montré que la leucose benzolique n'existe pour ainsi dire jamais pure et qu'elle s'associe toujours à un certain degré d'aplasie sanguine. Ce n'est pas le leucose qui est responsable de cette aplasie; c'est leur cause commune, le benzol.

Lorsque nous ponctionnons un ganglion normal chez un benzolique et que nous y trouvons les stigmates d'une suractivité lymphoblastique, nous ne dirons pas que la mort est certaine. Mais bien loin de proclamer l'effort régénérateur de l'organisme, nous y trouverons un nouveau sujet d'inquiétude : la preuve que le benzol se fait néoformateur.

Il est maintenant facile de comprendre pourquoi tous les intermédiaires existent entre les syndromes classiques de l'intoxication benzoliques, qui sont essentiellement « par défaut », et les syndromes, plus rares, qu'on appelle leucose, qui sont essentiellement « par excès ».

La leucose existe à partir du moment où l'hypergénèse anormale se libère des servitudes de l'organisme et s'étend anarchiquement comme un parasite avide.

Les particularités de l'étiologie de ces leucoses, nous les comprenons encore mal. Mais elles nous étonnent plus, car il est de même pour les leucoses des radiations, et, de façon plus générale, pour toutes les néoplasies engendrées par les poisons caryoclasiques.

Peu nombreux parmi les intoxiqués, sont les individus atteints de ces néoplasies mais la rareté paraît plus grande qu'elle n'est parce que seuls les cas évidemment malins retiennent notre attention et que, aussi, sont négligés ceux

qui s'associent à des procédés aplasiques dominants.

Les leucosiques se recrutent parmi les ouvriers qui respirent de petites quantités de benzol, parce qu'il faut un empoisonnement léger, — et qui le respirent depuis longtemps, parce qu'il faut une longue sommation des effets toxiques pour que s'extériorise l'évolution néoplasiante. Tous les cancers professionnels, depuis ceux des radiologistes jusqu'à ceux des ramoneurs, ont une longue période d'incubation; et la plupart des poisons cancérogènes donnent chez les uns des tumeurs bénignes, chez les autres des tumeurs malignes.

A vrai dire pour incriminer l'action directe du benzol il manque un renseignement capital : le benzol persiste-t-il dans l'organisme ? combien de temps y reste-t-il ? peut-on le déceler au cours des hémopathies tardives ? — Espérons que l'avenir nous fixera sur ces points.

Ainsi, ayant fait une petite part à la coïncidence pure, nous avons le choix entre deux thèses celles du biotropisme et celle de l'intoxication seule. L'une et l'autre sont plausibles, ayant leurs faiblesses et leurs arguments-massue. La préférence va aujourd'hui à l'intoxication pure. Mais que deviendra cette opinion si l'on transmet un jour en série les leucoses et les tumeurs benzoliques.

Une théorie est toute prête pour permettre de conserver le benzol comme cause exclusive. Elle a été inventée afin de concilier quelques peu les paradoxes de certaines maladies à ultra-virus. Certains de ces ultra-virus sont apparemment doués d'un pouvoir infini de reproduction et possèdent une grande infectiosité; ils ne semblent formés que d'un petit nombre d'énormes molécules, même d'une seule. Sont-ils vivants sans être organisés, animés sans être vivants, ou non vivants singeant le vivant ? Au point où nous sommes arrivés, la définition du vivant devient presque impossible. Il paraît possible qu'ils prennent nais-

sance dans l'organisme lui-même par libération et reconstruction de molécules protidiques des tissus normaux, sous l'influence d'un agent agressif variable pour chaque espèce d'ultra-virus; et il est possible que ces molécules libérées soient douées du pouvoir d'en libérer d'autres semblables aux dépens de cellules et se multiplient à l'extrême en paraissant se reproduire (1). Le benzol ne serait-il pas, comme les radiations, et d'autres poisons, un agent d'aggression intime et d'évasion moléculaire maligne ? L'hypothèse est d'une admirable ingéniosité, — mais elle n'est qu'une hypothèse. L'avenir fera, dans les envolées de notre imagination, la part de l'ivraie et du bon grain à moins qu'il n'impose des explications dont nous n'avons pas encore idée.

(1) Mollaret expose ainsi le « squelette » de cette théorie. « Reste l'argument de la prolifération qui marche de pair avec la conception exogène de leur origine (des bactériophages et des ultravirus). Or cela ne résiste pas non plus de façon invincible. En effet nous avons suffisamment souligné ce fait fondamental que, dans l'état actuel de la science, les ultravirus, comme les bactériophages, ne peuvent proliférer en dehors de la matière vivante. Est-il interdit, dans ces conditions, de se demander s'ils ne pourraient pas naître de la dégradation même de la matière vivante. Ne représenteraient-ils pas un stade dans la manière de mourir d'une cellule ou d'un germe, stade qui exigerait la convergence d'un certain nombre de conditions et qui correspondrait à l'élaboration d'une sorte de diastase ou de toxine, d'une « protéine autocatalytique » (Stanley), s'engendreraient ainsi elle-même à partir de cette matière vivante qu'elle va détruire ? Ainsi cette diastase, cette toxine, libérée hors de la cellule ou du germe, ira frapper les cellules ou les germes voisins, ces derniers libéreront à leur tour de nouvelles quantités du même principe. Véhiculée par la circulation sanguine, progressant selon ses propres tropismes, elle se généraliserait à tous les tissus sensibles et déterminerait une véritable pullulation destructrice. Excrétée à l'extérieur, elle engendrerait la contagion directe; prélevée dans l'organisme par un hôte intermédiaire, elle engendrerait la contagion indirecte chez d'autres individus de la même espèce ou des autres espèces sensibles ».

III. — LE POINT DE VUE SOCIALE & MEDICO-LEGAL.

Il n'est point question de traiter ici la question du benzol : elle est immense. Il ne nous importe que de tirer les conséquences de ce que nous savons sur les leucoses et les hypoleucoses benzoliques.

Quelle que soit la théorie pathogénique à laquelle nous donnions notre préférence, le benzol reste la cause légale de la maladie. Le benzolisme est en effet une maladie professionnelle assimilée par conséquent aux accidents du travail. Même si l'on admet l'hypothèse d'un virus déclanché, ce virus n'est que « prédisposition » et la prédisposition n'entre pas en ligne de compte.

Les mesures de prophylaxie actuellement édictées ne mettent pas à l'abri des leucoses et des odoleucoses. Celles-ci en effet apparaissent comme la conséquence d'une intoxication *légère* et même inapparente, et même encore d'une intoxication légère à manifestations intermittentes pourvu que cette intoxication ait une certaine durée. Or les meilleures ventilations laissent subsister quelques vapeurs et ne mettent pas à l'abri du benzolisme latent. Il est permis de faire travailler indéfiniment dans une atmosphère modérément benzolée les ouvriers qui ne sont pas nettement incommodés et ne présentent pas d'anémie, de leucopénie ou de neutropénie assez accusés. Il est aussi permis de reprendre les ouvriers après une suspension de travail suffisante pour guérir les troubles modérés qu'ils présentaient.

Quelques auteurs, comme M. P. Emile-Weil ont proposé l'interdiction pure et simple du benzol et produits dé-

rivés ou similaires. — Il est évident que cette façon de faire apporterait de grosses perturbations dans l'industrie; il n'est même pas certain qu'elle soit, en l'état actuel de nos connaissances, compatible avec certaines fabrications du caoutchouc dont l'usage prend d'années en années plus d'importance. Personne ne songe à interdire la pêche parce qu'un certain nombre de pêcheurs sont chaque année victimes de la mer; les exemples pourraient être multipliés.

Il convient donc de distinguer les industries où il peut être remplacé par un produit moins toxique. C'est à ces seules industries que doit s'appliquer l'interdiction absolue.

Pour les autres, celles qui, — en l'état actuel de la science, — ne peuvent vivre que par le benzol, les faits que nous avons rapportés suggèrent d'interdire que nulle personne se livre plus de quelques ans à un travail qui la mette habituellement en contact avec le poison. Cette loi serait difficile à faire appliquer : beaucoup d'ouvriers changeant de maison et le nouvel employeur ne connaît pas toujours leurs antécédents. La visite et l'examen hématologique d'embauchage ne donnent pas l'alarme chez des sujets qui supportent bien la petite intoxication benzolique...

Toutefois la tâche n'est pas impossible. Les compagnies d'assurances ont un très grand intérêt à éliminer du travail dangereux les ouvriers auxquels elles risquent d'avoir ultérieurement à payer des frais élevés de maladie et de grosses indemnités. Ce sont donc des alliées naturelles pour l'éducation du public et l'institution des mesures pratiques de dépistage et de prophylaxie.

CONCLUSIONS

1) L'hémopathie benzolique forme un grand groupe, les odoleucoses, qui se placent à la frontière des leucoses.

Les odoleucoses se relient d'un côté aux leucémies classiques et de l'autre rejoignent les syndromes aplasiques.

La leucose benzolique ne semble guère exister à l'état isolé, elle s'associe toujours à un certain degré d'aplasie sanguine.

2) Parmi les sujets qui s'intoxiquent modérément par le benzol et qui se sont présentés comme des anémiques simples la guérison n'entraîne pas à priori l'exclusion d'une odoleucose. La ponction ganglionnaire peut déceler des signes minimes de prolifération blastique. Elle incite à réserver le pronostic.

3) Les leucoses ou odoleucoses se voient exclusivement et surtout dans les intoxications chroniques lentes et de longue durée par le benzol.

4) Pour ce qui est de la cause, le rôle du benzol est indiscutable, mais le mécanisme de cette action n'est pas encore absolument élucidé. On peut invoquer un facteur déclanchant, biotropique, ou plus probablement, un facteur agissant directement sur les centres de l'hémopoïèse.

VU, le Président

P. ABRAMI

VU

et permis d'imprimer

LE RECTEUR

de l'Académie de Paris

Gilbert GIDEL

VU

LE DOYEN

A. BAUDOUIN

Imp. Araxes - 46, Rue Richer, Paris.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE .. Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin) Hydrologie.
 BONNET . . . Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD .. Histologie.
 CACHERA . . . Pathologie médicale.
 CORDIER . . . Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE . . . Anatomie pathologique.
 DELAY . . . Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) . Physique.
 DESOILLE . . Médecine légale
 DIGONNET . . Obstétrique.
 DOGNON . . . Physique.
 FEVRE . . . Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO . . Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GARCIN . . . Pathologie médicale.
 M^{lle} CAUTHIER-VILLARS Anatomie
 pathologique.
 DE GENNES . Pathologie médicale.

MM.

HAGUENAU . Pathologie médicale.
 LACOMME ... Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE .. Pathologie médicale
 Mlle J. LEVY. Pharmacologie.
 MARCHAL . . Pathologie médicale.
 MENEGAUX . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOUQUIN ... Pathologie médicale.
 PATEL . . . Pathologie chirurgicale
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD . . . Pathologie chirurgicale.
 SOULIE . . . Pathologie médicale.
 SUREAU . . . Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ... Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT . . . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN .. Anatomie Pathologique

MM.

LE LORIER .. Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE Parasitologie.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHABROL ..		DE GAUDART-	
CHEVALLIER		D'ALLAINES	
LAROCHE		MOULONGUET	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions é-
mises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni im-
pro-
bation.